

بررسی تاثیر دارچین در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری

چکیده

زمینه و هدف:

درمانهای موجود در ریشه کنی باکتری هلیکوباکتر پیلوری، درمان سه تایی است که دارای یک سری عوارض جانبی می باشد و دیگری درمان چهار تایی است. در این روشها، هلیکوباکتر پیلوری به راحتی در مقابل آنتی بیوتیکهای مصرفی مقاوم می شود. اضافه کردن دارچین با هدف کاهش عوارض ناشی از درمان های مرسوم انجام می گردد.

این مطالعه با هدف تعیین اثرات مصرف دارچین بر روی عفونت هلیکوباکتر پیلوری انجام شد.

مواد و روش ها:

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور است که 152 بیمار واجد شرایط مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری که توسط آندوسکوپی تایید گردیده تحت رژیم درمانی سه دارویی ضد هلیکوباکتر پیلوری قرار گرفتند. نمونه ها به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. به گروه اول کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین ۱ gr دو بار در روز + امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز بعنوان پایه درمان در هر دو گروه شاهد و درمان به مدت دو هفته تجویز گردید. در گروه درمان پودر دارچین به صورت کپسول ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز به رژیم پایه افزوده شد. اثر بخشی درمان با انجام تست آنتی ژن مدفوعی برای هلیکوباکتر پیلوری ۶ هفته پس از اتمام درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. آنالیز داده ها با استفاده از آزمون کای دو و آزمون دقیق فشر و آزمون t و توسط بسته نرم افزاری SPSS ver.13 انجام شد.

نتایج:

نمونه های هر دو گروه قبل از مطالعه از نظر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری با هم مشابه بوده و اختلاف معنی داری بین آن ها مشاهده نشد ($P=0/406$). دو گروه از نظر سن، جنس و گروه خونی دارای اختلاف معنی داری نبودند ($P>0/05$). تعداد فراوانی های ناشی از عوارض درمان با هم مشابه بوده و اختلاف معنی داری نداشتند ($P=0/56$). در پایان مطالعه نتایج حاصل از آزمون آنتی ژن مدفوع در هر دو گروه دارای اختلاف آماری معنی داری با هم بودند ($P=0/02$) و موید بالا بودن موارد منفی در گروه دریافت کننده دارچین بود..

نتیجه گیری:

نتایج مطالعه حاکی از آن است که توصیه به مصرف پودر دارچین در کنار تجویز آنتی بیوتیک به کاهش عفونت و ریشه کنی بیشتر این باکتری کمک می کند.

واژه های کلیدی: دارچین، هلیکوباکتر پیلوری، ضد باکتری ها، ریشه کنی

مقدمه:

وجود عوامل میکروبی در معده از حدود یکصد سال پیش شناخته شده بود اما از سال 1970 میلادی بود که ارتباط آنها با گاستریت (التهاب مخاط معده) تشخیص داده شد. هلیکو باکتر پیلوری در سال 1982 توسط مارشال و وارن که این باکتری را با عنوان کامپیلوباکتر پیلوری در محیط معده ای کشت دادند و بعداً به هلیکو باکتر پیلوری تغییر نام یافت، شناسایی شد. (۱ و ۲)

شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه یافته 50% و در کشورهای در حال توسعه نیز 80% می باشد (۳). همچنین، میزان ابتلا به این باکتری در استانهای مختلف ایران نیز درصد بالایی را به خود اختصاص داده است (۴). بر اساس تحقیقات انجام شده در شهر شیراز، میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در بین کودکان دو ساله ۹۸٪، 89% در بین کودکان 10 ساله و 57% در بین نوجوانان 15 ساله می باشد (۵). همچنین، شیوع این بیماری در استان اردبیل 47%، در یزد 30% و در زنجان در سنین بین ۹-۷ سال 52% گزارش شده است (۶). در تهران شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در موارد پپتیک اولسر، گاستریت و دئودیت به ترتیب 96%، 80% و 50% بوده و شیوع آن در افراد با آندوسکوپی نرمال 75% بوده است. (۷) از زمان کشف هلیکو باکتر پیلوری مطالعات متعددی ارتباط این باکتری را با بروز بیماریهای گوارشی، زخم معده واثنی عشر ثابت کرده است و ارتباط آن با پیدایش کار سینوم و لنفوم - معده مورد توجه قرار گرفته است. (۸ و ۹) تحقیقات زیادی نقش هلیکو باکتر پیلوری را به عنوان یک عامل خطرزای احتمالی برای عروق کرونر مورد بررسی قرار داده اند. همچنین در ایران مطالعاتی در رابطه با نقش این باکتری و بروز بیماریهای آتروسکلروز، سنگ صفرا و سوء هاضمه انجام شده و مطالعات دیگری نیز بر روی نقش هلیکوباکتر پیلوری در سندرم متابولیک و همینطور دیابت نوع 1 و مقاومت انسولینی صورت گرفته است. (۹)

داروهای متعددی برای درمان ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد ارزیابی قرار گرفته است و هیچ دارویی به تنهایی در درمان این میکرو ارگانیسم موثر نبوده است (۱۰).

آنچه جهت درمان هلیکوباکتر پیلوری مناسب به نظر می رسد، درمان سه تایی مترونیدازول، تتراسایکلین و بیسموت است که خیلی پر هزینه نمی باشد، ولی دارای یک سری عوارض جانبی مانند ایجاد طعم فلزی دهان در اثر مصرف مترونیدازول و افزایش حساسیت به نور در اثر مصرف تتراسایکلین و دیگر عوارض مانند خاکستری رنگ شدن موقتی دهان و دندان، ایجاد یبوست، اسهال و تیره رنگی مدفوع میباشد. یک روش دیگر درمان استفاده از امپرازول، بیسموت و 2 آنتی بیوتیک (مترونیدازول و تتراسایکلین) به مدت 2 هفته می باشد. این روش درمان نه تنها خیلی پ ر هزینه می باشد بلکه استفاده از این آنتی بیوتیک ها سبب

ایجاد مزه بد دهان، اسهال و خارش می شود و در بیمارانی که مترونیدازول را برای طولانی مدت مصرف می کنند تشنج و پلی نورپاتی دیده میشود. همچنین، هلیکوباکتر پیلوری به راحتی نسبت به کلاریترومایسین و مترونیدازول مقاوم می شود و نمیتوان بعد از یک دوره درمان مجدداً از آنتی بیوتیکهای مذکور استفاده کرد (۱۱) امروزه، اثرات ضد میکروبی بسیاری از گونه های گیاهی بر روی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد بررسی قرار گرفته است که دارچین، یکی از این گیاهان می باشد. (۱۲) در برخی مطالعات بر وجود ارتباط بین مصرف دارچین و کاهش عفونت هلیکوباکتر پیلوری تأکید شده است (۱۳) هرچند در برخی مطالعات دیگر چنین ارتباطی مشاهده نشده است (۱۴) در نهایت باید عنوان کرد هرچند دارچین به عنوان یک عامل کاهش دهنده ی عفونت مطرح شده است اما همچنان ابهامات زیادی در این خصوص باقی مانده است. با توجه به تضادهای ذکر شده در مطالعات مختلف مبتنی بر وجود ارتباط بین دارچین و هلیکوباکتر پیلوری، این مطالعه با هدف تعیین اثرات مفید مصرف دارچین بر روی عفونت هلیکوباکتر و عوارض احتمالی این روش انجام شد.

فهرست مطالب

فصل اول.....	۱
بیان مسئله.....	۲
معهده.....	۲
اناتومی و فیزیولوژی.....	۲
گاستریت.....	۴
هلیکوباکتر پیلوری.....	۶
راه انتقال هلیکوباکتر پیلوری.....	۸
تشخیص.....	۱۴
رژیم های درمانی.....	۱۷
دارچین.....	۲۰
اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):.....	۲۴
الف-هدف اصلی طرح (General Objective):.....	۲۴
ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):.....	۲۴
ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):.....	۲۵
فصل دوم : مروری بر مطالعات.....	۲۸
فصل سوم: مواد و روش ها.....	۳۱
نوع مطالعه.....	۳۲
روش نمونه گیری.....	۳۲
جامعه مورد مطالعه:.....	۳۳
روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :.....	۳۳
محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:.....	۳۴
فصل چهارم : نتایج.....	۳۵

فصل پنجم..... ٤٨

نتیجه گیری..... ٥١

منابع..... ٥٢

چکیده انگلیسی..... ٥٥

فهرست جداول:

- جدول شماره ۱: بررسی مقایسه متغیرهای کمی قد، وزن و BMI در دو گروه مورد مطالعه (آزمون Mann-Whitney U) ۳۶.....
- جدول شماره ۲: بررسی مقایسه میانگین و انحراف معیار نمونه ها بر حسب سن در دو گروه مورد مطالعه ۳۷.....
- جدول شماره ۳: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب جنسیت دو گروه مورد مطالعه ۳۷.....
- جدول شماره ۴: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب گروه خونی دو گروه مورد مطالعه ۳۸.....
- جدول شماره ۵: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب سابقه مصرف سیگار در دو گروه مورد مطالعه ۳۹.....
- جدول شماره ۶: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب سابقه بیماری زمینه ایی در دو گروه مورد مطالعه ۴۰.....
- جدول شماره ۷: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب نوع تشخیص بیماری در دو گروه مورد مطالعه ۴۱.....
- جدول شماره ۸: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب تشخیص بر اساس آندوسکوپی در دو گروه مورد مطالعه ۴۱.....
- جدول شماره ۹: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب محل درد در نمونه های دو گروه مورد مطالعه ۴۲.....
- جدول شماره ۱۰: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب عوارض درمان در دو گروه مورد مطالعه ۴۳.....
- جدول ۱۱: تأثیر احتمالی متغیرهای زمینه ای بر جواب تست آنتی ژن مدفوع در گروه های مداخله و شاهد (میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال، میانه و IQR برای متغیرهای کمی غیر نرمال و فراوانی و درصد برای متغیرهای کیفی) ۴۴.....
- جدول شماره ۱۲: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب جواب تست آنتی ژن مدفوع در دو گروه مورد مطالعه ۴۵.....

فصل اول

بیان مسئلہ

معدۀ

اناتومی و فیزیولوژی

معدۀ (stomach) اتساع J شکلی از دستگاه گوارش است که در قسمت پروگزیمال به اسفنگتر تحتانی مری و در قسمت دیستال به اسفنگتر پیلور ختم می شود. معدۀ به چهار قسمت تقسیم می شود. کاردیا (cardia) منطقه ای است با حدود نامشخص که از محل اتصال مری - معدۀ تا فوندوس (fundus) امتداد دارد. از کاردیا بالاتر می رود و در امتداد بدنه معدۀ قرار دارد. (کورپوس) که با چین هایی طولی به اسم rugae مشخص می گردد. انتروم (antrum) دورترین قسمت معدۀ است که از incisura angularis شروع شده و تا پیلور (pylorus) که یک ناحیه ی ماهیچه ای حلقوی متصل کننده معدۀ به دوازدهه است، ادامه می یابد.

معدۀ به وسیله پوشش مخاطی سلولهای استوانه ای پوشیده شده و لایه زیر مخاطش بافت همبند است که از نوع فیبروالاستیک است (رشته های الاستیک زیاد دارند) که سبب چین های rugae می شوند (بافت شناسی پزشکی). در زیر آن لایه های عضلات صاف مایل داخلی، حلقوی میانی و طولی خارجی قرار می گیرد که با سروز پوشیده شده اند. تنه های قدامی و خلفی عصب واگ عصب رسانی پاراسمپاتیک را تامین می کنند، در حالیکه اعصاب سمپاتیک منشا گرفته از گانگلیون سلیاک در کنار عروق خونی تغذیه کننده معدۀ حرکت می کنند. معدۀ از نظر میکروسکوپی به وسیله سلولهای استوانه ای سطحی که حاوی موکوس هستند و حفرات انواژینه شده غدد معدی که در مناطق مختلف معدۀ متفاوت هستند، مشخص می شود. ناحیه اکسینتیک (oxyntic) یا منطقه مولد اسید معدۀ در فوندوس و بدنه آن قرار گرفته و غدد محتوی سلولهای پریتال (جداری) می باشند که مترشحۀ اسید و فاکتور داخلی هستند. این غدد، همچنین حاوی سلولهای اصلی (chief) غنی از زیموژن هستند که سازنده پپسینوژن می باشند و سلولهای غدّی شبیه انتروکرومافین (enterochromaffin-like endocrine cells) که هیستامین ترشح می کنند. غدد آنتروم سلولهای متفاوتی دارند که عبارتست از: سلولهای G مولد گاسترین و سلولهای D مولد سوماتوستاتین که غالباً در نزدیکی سلولهای G قرار دارند.

دوازدهه (duodenum) اولین قسمت روده باریک، قوسی به شکل C تا پیلور و در قسمت دیستال تا ژژنوم ادامه دارد. اولین قسمت دوازدهه، بولب دوازدهه نام دارد که سطح آن ویژگی خاصی ندارد، در حالیکه

باقیمانده دوازدهه از چین های حلقوی مشخصی تشکیل شده که سطح در دسترس برای هضم را افزایش می دهند. دوازدهه به مخاط، زیر مخاط، لایه عضلانی و سرور تقسیم می شود و عصب رسانی آن همانند معده است. مخاط از سلولهای استوانه ای با ظاهر پرز مانند تشکیل شده که در زیر آنها زیر مخاط حاوی غدد برونر (brunner) است که ترشحات حاوی بیکربنات فراوان ترشح می کنند که اسید معده را خنثی می سازد.

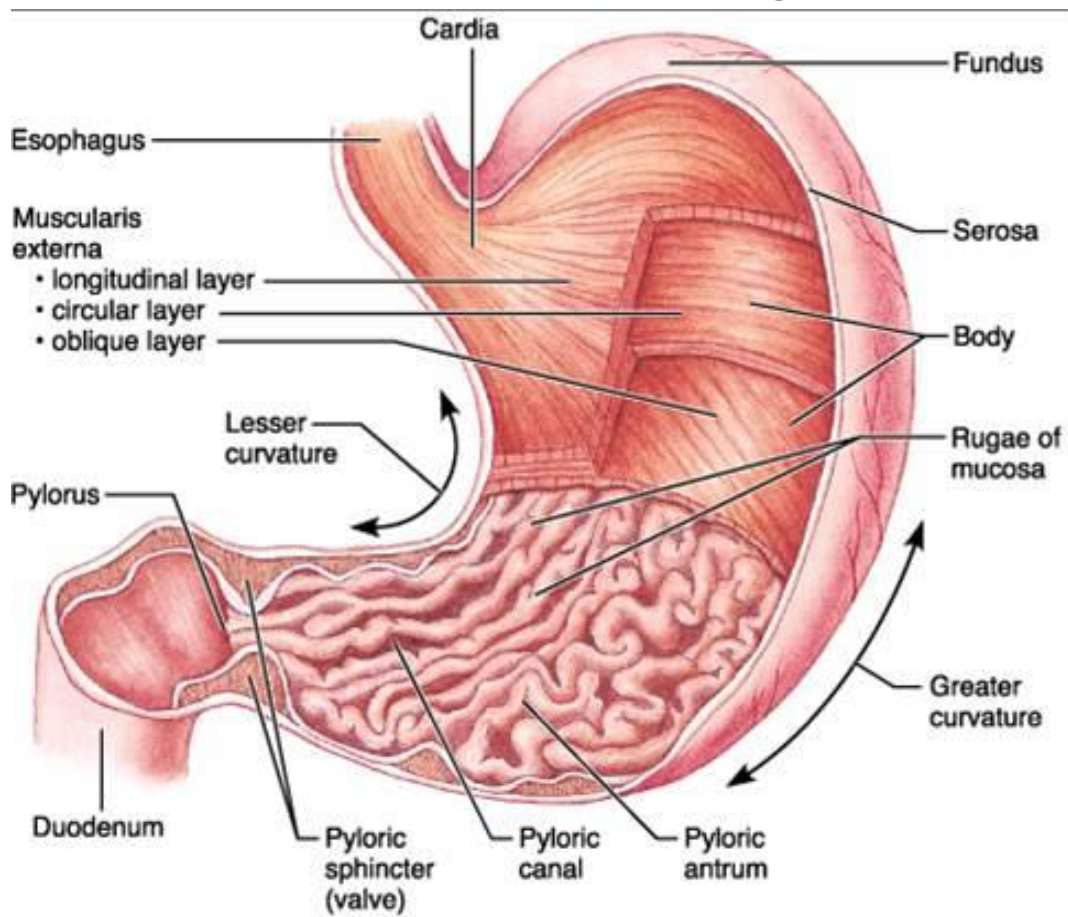
فیزیولوژی حرکتی معده - دوازدهه

بر پایه خصوصیات الکتروفیزیولوژی و عملکردی، معده به دو بخش عملکردی تقسیم می گردد. معده پروگزیمال از فوندوس و یک سوم ابتدایی بدنه تشکیل یافته و به عنوان مخزنی برای نگهداشتن محتویات معدی عمل می کند، در حالیکه معده دیستال غذا را خرد کرده، مخلوط کرده و غربال می کند. عضلات صاف معده پروگزیمال توانایی انقباض تونیک را دارا می باشند. این امر تطابق معدی را امکان پذیر می سازد، روندی که فوندوس به واسطه آن در پاسخ به ورود غذا و مایع شل می گردد و فشار داخل معده چندان افزایش نمی یابد. این خصوصیت منحصر به فرد به واسطه واگوتومی پروگزیمال یا تنه ای (truncal) از بین می رود. در مقابل مشخصه معده دیستال وجود سه سیکل منظم نوسان در پتانسیل غشایی در هر دقیقه است که این نوسان ها از ناحیه ضربان ساز (pace maker) واقع در قسمت میانی انحنای بزرگ معده منشا می گیرند. سپس به صورت چرخشی به سمت دیستال (یعنی به طرف پیلور حرکت می کنند) برخلاف قلب، فعالیت الکتریکی در معده به صورت میوژن منتشر می شود و هیچ ضربان ساز تخصص یافته آناتومیک یا فیبر انتقالی وجود ندارد.

وضعیت حرکتی در معده و دوازدهه در شرایط عدم مصرف غذا و مصرف غذا بسیار متفاوت می باشد. در طی گرسنگی، فعالیت حرکتی معده به صورت الگویی از تغییرات دوره ای است که به عنوان کمپلکس حرکتی مهاجر (MMC) شناخته می شود که هر ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه اتفاق می افتد. MMC از معده شروع شده و در طول روده باریک حرکت می کند. بالا فاصله پس از خوردن غذا، فعالیت حرکتی روده باریک و معده از الگوی گرسنگی به الگوی پس از مصرف غذا تغییر می یابد. این حالت با انقباضات نامنظم که بسته به محتوی غذا، مدت زمانهای متفاوتی طول می کشند، مشخص می شود.

تخلیه معده از غذای مخلوط جامد و مایع ناشی از اثرات متقابل شل شدن فوندوس، انقباض آنتروم، مقاومت پیلور و انقباض دوازدهه می باشد و به حجم و ترکیب غذا هم بستگی دارد. تخلیه مایعات از معده، در ابتدا و به صورت ریزشی (decanting) انجام می شود که حجم معده را کاهش می دهد. سپس بخش جامد غذا به واسطه انقباضات معدی به سمت جلو و آنتروم پیش رانده شده که در آنجا انقباضاتی

با دامنه بالا (high- amplitude) آن را به قطعات با سایز ۱ میلی متر یا کمتر، قبل از خروج پیلور تبدیل می سازند. نقایص تنظیمی در دستگاه گوارش در سطح سیستم عضلات صاف، نقص در شبکه میاتریک یا سیستم اعصاب خارجی رخ دهد



گاستریت

گاستریت به معنای التهاب معده است که نوع مزمن آن که به نام گاستریت آتروفیک شناخته می شود، منجر به تخریب غشای مخاطی معده و بنابراین آکلریدی و فقدان فاکتور داخلی می شود. پاتوفیزیولوژی: گاستریت و زخم های پپتیک ممکن است زمانی ایجاد شوند که عفونت ها، مواد شیمیایی یا اختلالات عصبی سلامتی مخاط معده را به خطر اندازند. امروزه، شایعترین علت گاستریت و

زخم پپتیک ، عفونت هلیکوباکتریلوری شناخته می شود. آلودگی با عفونت هلیکوباکتریلوری مسئول اکثر موارد التهاب مزمن مخاط معده، زخم پپتیک، گاستریت آتروفیک (التهاب مزمن، همراه با تخریب غشای مخاط و غدد، که منجر به آکلریدی و فقدان فاکتور داخلی می گردد) و سرطان معدی است. عوامل دیگر موثر عبارتند از: سن بیمار در زمان شروع عفونت اولیه، گونه مخصوص و غلظت ارگانیزم، عوامل ارثی مرتبط با میزبان و شیوه زندگی و سلامتی کلی بیمار، استفاده مزمن از آسپیرین یا سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، استروئیدها، الکل و دخانیات. سوتغذیه و تغذیه نامناسب و غلط در شروع و شدت علائم و به تاخیر افتادن بهبودی دخیل باشد.

علائم بالینی گاستریت: تهوع، استفراغ، بی حالی، بی اشتها، خونریزی و درد قسمت فوقانی شکم می باشد.

درمان پزشکی: آندوسکوپی روش معمول مورد استفاده برای تشخیص مشکلات است. درمان گاستریت شامل ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و هر عامل تحریک کننده است. آنتی بیوتیک ها و مهار کننده های پمپ پروتونی داروهای اصلی مورد استفاده هستند.

وجود عوامل میکروبی در معده از حدود یکصدسال پیش شناخته شده بود اما از سال ۱۹۷۰ میلادی بود که ارتباط آنها با گاستریت تشخیص داده شد. هلیکوباکتریلوری در سال ۱۹۸۲ به وسیله ی دو دانشمند استرالیایی، موسوم به دکتر John Robin Warren و دکتر Barry James Marshall کشف شد. که این باکتری را به عنوان کامپیلوباکتریلوری در محیط معده ای کشت دادند و بعداً به هلیکوباکتریلوری تغییر نام یافت ، شناسایی شد. (۱)

تا اوایل دهه ی ۱۹۸۰ تصور می شد که زخم های معده و اثنی عشر اکثراً ناشی از نحوه ی زندگی افراد هستند و در افراد سیگاری و نیز افراد متعلق به سطوح پایین اجتماعی و یا اشخاصی که دچار استرس می شوند به وجود می آیند. دو دانشمند مذکور در جریان تحقیق بر نمونه های بافت معده متوجه شدند که نوعی باکتری در مخاط نیمه ی تحتانی معده بعضی از افراد وجود دارد. آنها این باکتری را که نقش دقیق آن معلوم نبود، کامپیلوباکتریلوری نامیدند.

هلیکوباکتریلوری می تواند به نحوی در مخاط معده قرار بگیرد که اسید معده نتواند آن را از بین ببرد. کلینزاسیون باکتری مزبور نوعی واکنش بافتی معده، موسوم به التهاب معده (گاستریت) مزمن سطحی را به دنبال دارد که ارتشاح مخاطی معده به وسیله ی گلبول های سفید تک هسته ای و چند هسته ای را شامل می شود. ابتدا معلوم نبود که آیا عفونت با کامپیلوباکتر عامل التهاب معده است و یا التهاب معده

باعث عفونت مزبور می شود. برای حل این مشکل، پروفیسور مارشال، خود را به کامپیلوباکتریلوری آلوده نمود و سپس با انجام آزمایش، ابتلای خود به التهاب معده را ثابت کرد. در مرحله ی بعد، این دانشمند با مصرف آنتی بیوتیک های مخصوص توانست عفونت هلیکوباکتریلوری را ریشه کن نماید و التهاب معده خود را درمان کند. در سال ۲۰۰۵، مؤسسه ی کارولینسکا واقع در استکهلم جایزه ی نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی را به پاس قدردانی از کشف باکتری مزبور و نقش آن در ایجاد التهاب معده و زخم معده و اثنی عشر به پروفیسور مارشال و همکار قدیمی او دکتر وارن اهدا نمود. سال ها بعد دانشمندان نام این باکتری را به هلیکوباکتریلوری تغییر دادند که به اختصار به آن اچ.پیلوری (H.pylori) گفته می شود. التهاب ایجاد شده به وسیله ی کلینزاسیون اچ.پیلوری موجب ازدیاد، اسید معده، تحریک آنتی ژنی، زخم معده یا اثنی عشر و گاستریت آتروفیک می شود. تحریک آنتی ژنی گاهی موجب لنفوم سلول B می شود و گاستریت آتروفیک ممکن است به آدنومکارسینوم معده یا التهاب مری ناشی از برگشت اسید معده بیانجامد.

عفونت با هلیکوباکتریلوری نقش کمی در ایجاد دیس پپسی عملکردی دارد. در مقابل این نوع دیس پپسی در اثر استرس تشدید می شود. داروهای ضد درد عفونت هلیکوباکتریلوری می توانند موجب دیس پپسی شوند.

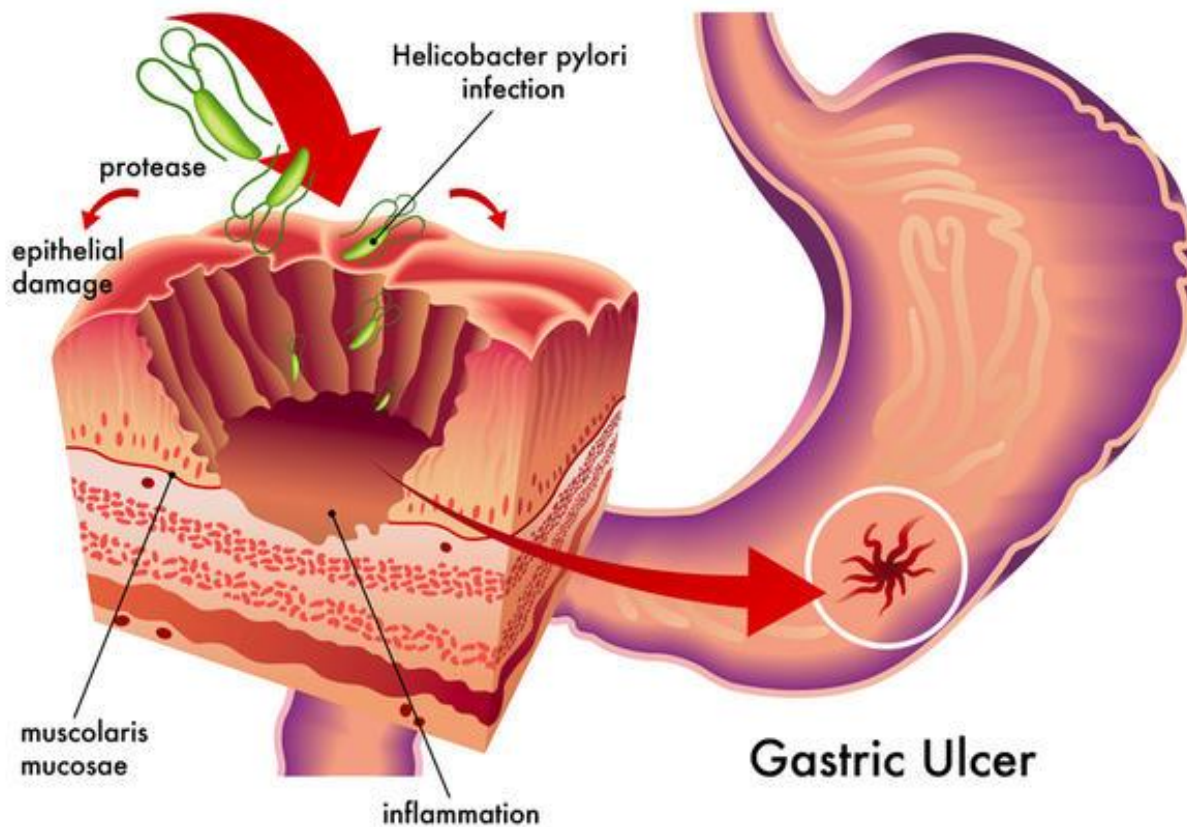
نیتрат ها، داروهای مسدود کننده ی کانال کلسیم، تتوفیلین و پروژسترون موجب ریفلاکس اسید می شوند. اتانول، تنباکو و کافئین از طریق شل کردن LES اسفنکتر تحتانی مری) نیز باعث ریفلاکس اسید معده به مری می شوند.

هلیکوباکتر پیلوری

این باکتری در معده ی نزدیک به ۵۰٪ مردم دنیا وجود دارد و عامل خطر اصلی ایجاد زخم دستگاه گوارش و سرطان معده به شمار می آید. این باسیل دارای چندین مکانیسم مقاومت به اسید است و به مقدار کمی اکسیژن نیاز دارد. هلیکوباکتریلوری رشد آهسته ای دارد. در نزدیک ۳۰٪ از بزرگسالان ایالات متحده و سایر کشورهای توسعه یافته و بیش از ۸۰٪ بزرگسالان کشورهای در حال توسعه، یافت می شود. معمولاً هلیکوباکتریلوری در دوران کودکی وارد بدن می شود. اکتساب یا از دست دادن خود به خودی در دوران بلوغ شایع نیست. از عوامل خطر کلینزاسیون هلیکوباکتریلوری زندگی در نقاط پرجمعیت و بهداشت ضعیف در دوران کودکی است. میزان بروز بسیار پایین عفونت در کودکان کشورهای توسعه یافته، لااقل تا حدودی ناشی از بهداشت خوب و افزایش مصرف آنتی بیوتیک هاست.

هلیکوباکتری پیلوری باسیل گرم منفی، میکروآئروفیلیک (باکتری هایی که اکسیژن را به عنوان گیرنده نهایی الکترون نیاز دارند و در شرایط بی هوازی به مقدار خیلی کمی رشد می کنند.) و ماریچی بوده و با داشتن چند تاژک در یک قطب حرکت فعالی دارد. این باکتری اصولاً باکتری ماریچی می باشد، اما می تواند به شکل کروی هم تغییر شکل پیدا کند که این شکل هم قابل زیستن و بیماری زاست، اما غیر قابل کشت (در محیط آزمایشگاهی) می باشد و به مخاط معده متصل می شود ولی در کل در هر دو شکل قابل زیست و بیماری زاست.

I



طول این باکتری ۳ و قطر آن حدوداً نیم میکرومتر است. کم هوازی است و به وسیله آنزیم هیدروژناز با تجزیه ملکول هیدروژن تولید انرژی می کند. این باکتری همچنین تعدادی آنزیم تولید می کند که از مهم

ترین آنها می‌توان سه آنزیم اکسیداز، کاتالاز و اوره‌آز را نام برد که هر کدام مصرف خاصی برای باکتری دارند. نکته مهم دیگر در مورد هلیکوباکتر پیلوری وجود پمپی در سطح این باکتریست، این پمپ پروتن ($k^+ / H^+ ATPase$) مشابه پمپی است که در سلولهای دیواره‌ای بطور طبیعی وجود دارد. وجود این پمپ در باکتری‌ها غیر عادی است، کار این پمپ این است که می‌تواند گرادیان پروتون (یون مثبت) را به نسبت یک میلیونیم در دو طرف دیواره نگه‌داشته و هر یون مثبتی را که به درون باکتری راه پیدا می‌کند به بیرون انتقال بدهد. در محیط معده به خاطر وجود اسید معده یون پروتون به میزان زیادی وجود دارد که اگر وارد باکتری بشود باعث نابودیش می‌شود، برای بر طرف کردن این مشکل این پمپ در سطح باکتری به وجود آمده، و یونهای مثبتی را که وارد باکتری بشوند به سرعت از باکتری خارج می‌کند.

این باکتری از یک اندام سوزنی‌شکل برای تزریق Cag A مثبت در محل تلاقی دو سلول لایه پوشاننده معده استفاده می‌کند Cag A سمی است که سیتوتوکسین مرتبط با ژن A تولید می‌کند. این سم ساختار سلول‌های معده را تغییر داده و باعث می‌شود باکتری‌ها آسان‌تر به آنها بچسبند به طوریکه مدت طولانی در معرض Cag A بودن باعث التهاب مزمن بافت می‌شود.

راه انتقال هلیکوباکتر پیلوری:

انسان تنها مخزن مهم هلیکوباکتر پیلوری است و این باکتری احتمالاً از راه آب یا غذا وارد بدن می‌شود. کودکان ممکن است این باسیل را از والدین خود (با شیوع بیشتر، از مادر) یا از کودکان دیگر اکتساب کنند. اینکه آیا انتقال عفونت هلیکوباکتر پیلوری از طریق مدفوعی - دهانی صورت می‌گیرد یا دهان به دهان مشخص نشده است ولی هلیکوباکتر پیلوری به آسانی از محتویات استفراغ یا ماده ی برگشتی از معده به مری و به نحو دشوارتر، از مدفوع کشت می‌شود.

بیماری‌زایی:

ژنوم (DNA) هلیکوباکتر ، بستگی به سویه باکتری داشته و بین $1/4$ تا $1/73$ MB (میلی‌بار) است (متوسط $1/7$ MB) و حدود ۱۵۰۰ پروتئین را کُد می‌کند. در حدود ۴۵ درصد از سویه های باکتری، پلاسمید DNA دیده می‌شود. تنوع ژنوم هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با سایر باکتری ها بسیار زیاد و غیرعادی است. علت این تنوع زیاد مشخص نیست و پیشنهاد شده است که احتمالاً سویه پس از سرایت به میزبان جدید ژنوم خود را از نو ترتیب می‌دهد. شاید تعداد زیاد جهش ساکت، مکانیسمی باشد که هلیکوباکتر پیلوری را قادر می‌سازد در محیط های نامساعد، برای سال ها زنده بماند. برای آنکه باکتری

بتواند در میزبان، کلونیزه شده و به مدت طولانی زنده بماند دارای خصوصیتی شده است که شامل موارد زیر است.

پاتوژنز هلیکوباکتری پیلوری

الف) تحرک

حرکت سریع و دارا بودن ۷-۳ تاژک پوشش‌دار که در یکی از قطب‌های سلول قرار گرفته همراه با شکل مارپیچی بدن باکتری به عنوان عوامل مهم توانایی بیماری‌زایی آن شناخته شده است. این توانمندی، باکتری را قادر می‌سازد تا بطور مؤثری از طبقه مولکول عبور کند و در زیر آن روی طبقه سلول‌های پوششی کلونیزه شود. قسمت مرکزی تاژک‌ها دو نوع فلاژلین متمایز با وزن‌های مولکولی ۵۶kDa و ۵۷kDa وجود دارد که توسط ژن فلاژلین (Fla A) مرکب از ۱۵۳۰ نوکلئوتید بر روی زنجیره DNA کد می‌شود. نقش ژن (Fla B) مشخص نیست.

ب) فعالیت آنزیم اوره‌آز

یکی از خاصیت‌های ویژه هلیکوباکتر پیلوری، داشتن آنزیم اوره‌آز فراوان (۶ درصد تمام پروتئین حاصله) و فعالیت شدید آن می‌باشد. با این آنزیم باکتری، اوره پلاسمایی که از جدار معده ترشح می‌شود را تجزیه کرده و یون آمونیوم، آزاد می‌کند و می‌تواند PH محیط میکروسکوپی اطراف خود را در حالت خنثی نگه‌دارد. در سطح مولکولی اوره‌آز، هلیکوباکتری پیلوری از اوره‌آز سایر باکتری‌ها در اینکه بعوض سه و نیم واحد از دو نیم واحد با اندازه‌های تقریبی ۳۳ و ۶۶ kDa تشکیل شده است متمایز است. ساختمان این نیم واحدها توسط ژن‌های UreA و UreB کد می‌شود.

ج) چسبندگی

اکثر سلول‌های باسیل در میزبان‌های مبتلا به عفونت بطور آزاد در لایه موکوسی معده قرار دارند، و به استثنای ۲۰ درصد که به نظر می‌رسد با پایه‌هایی به سلول‌های پوششی مخاطی چسبیده‌اند. عوامل اتصالی به نام هم‌آگلوتنین (NL) متصل به N-استیل نورامیل (NLBH) توسط ژن hpa A کد می‌شود. از دیگر چسبنده‌ها (بهترین عامل چسبندگی) Bab A می‌باشد که پروتئین غشاء خارجی با وزن ۷۸kDa است. چند پروتئین فامیل Hop نیز برای اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال سلولی وجود دارد.

اغلب سوش‌های هلیکوباکتری پیلوری یک پروتئین با وزن ۷۸kDa تولید می‌کنند که سیتوتوکسین واکوئوله‌کننده یا vac A نامیده می‌شود. این سیتوتوکسین موجب آسیب سلول‌های سطحی اپیتلیال معده شده و با افزایش دادن نفوذپذیری سلول‌ها به اوره و افزایش جریان اوره به لایه مخاطی، محیط را برای زندگی

باکتری مساعد می سازد. همچنین غشاء میتوکندریال را هدف قرار داده و منجر به ترشح سیتوکروم C شده و آپوپتوزیس را در سلول ایجاد می کند.

همه سوش ها ژن کد کننده Vac A را دارا هستند اما فقط سوش هایی که Cag A (سیتوتوکسین توأم ژن A) را برای پروتئین Cag A (۱۲۸ و ۱۴۰ kDa) کد می کند Vac A را بیشتر بروز می دهند. ویرولانس Vac A تحت تأثیر و عملکرد رسپتور تیروزین فسفاتاز سلول های اپی تلیوم معده نیز می باشد. Cag A سیتوتوکسیک نیست اما نقش آنتی ژنیک دارد و بروش سرولوژیکی می توان آن را شناسایی کرد. عملکرد آن ناشناخته است اما برای بروز vac A ضروری است و ممکن است نقش نسخه برداری، ترشح و کمک به فعالیت سیتوتوکسینی vac A داشته باشد. هلیکوباکتریلوری می تواند پروتئین cag A را از طریق ساختمان های ترشحي IV به داخل سلول های اپی تلیوم معده منتقل کند که پس از فسفوریله شدن توسط تیروزین، نقش مهمی در پاسخ سلول های میزبان، ایفاء می کند. موتانت های vac A منفی در مدل های حیوانی، کلونیزه شده اند و رده هایی از باکتری با vac A غیرفعال از برخی از بیماران ایزوله شده است. این امر نشان دهنده این است که vac A برای کلونیزاسیون باکتری ضروری نیست. سوش هایی که هم vac A و هم cag A را تولید می کنند منجر به التهاب شدید معده و ترشح سیتوکین ها می شوند. ۲ ژن دیگر به نام های Pic A و Pic B که حالا cag E نامیده می شوند نیز شناخته شده اند که نقش مشابه cag A دارند.

ژن تولید کننده Pic B (cag E) منجر به ترشح سیتوکین های اپی تلیال مانند IL-8 می شود. این اثر توسط عوامل هسته ای Kappa B که نسخه برداری از IL-8 mRNA را تحریک می کنند بوجود می آید. در مجموع باکتری هایی که cag A را بروز می دهند توانایی بالقوه ترشح IL-8 را دارا هستند. حدود ۸۵ تا ۱۰۰ درصد از بیماران با زخم اثنی عشر cag A⁺ هستند. درجه فعال بودن گاستریت، آسیب اپی تلیال سطحی، متاپلازی روده ای و آتروفی در کسانی که cag A⁺ مثبت هستند بیشتر است.

فاکتورهای ویرولانس دیگر که هنوز ارتباط آن ها کاملاً به اثبات نرسیده عبارتند از :

ice A (Induced by Contact with Epithelium) توام با زخم های پپتیک است.

bab A₂ (Blood Group Antigen-Binding Adhesin) توام با زخم اثنی عشر و کانسر معده است.

oip A (Other Inflammatory Protein) توام با زخم اثنی عشر است.

پاسخ ایمنی میزبان به H.Pylor

هرچند هلیکوباکتریلوری یک باکتری غیرمهاجم است اما منجر به التهاب مداوم معده در همه افراد آلوده می گردد. تجمع نوتروفیل، پاسخ اولیه نسبت به التهاب ایجاد شده است که بعداً با افزایش تعداد سلول

های لنفوسیت T و B در زیر مخاط معده ادامه پیدا می کند پس از آن پلاسماسل ها و ماکروفاژها منجر به آسیب سلول های اپی تلیال می شوند. چون هلیکوباکتریپیلوری معمولاً (مگر بندرت) وارد سلول های مخاطی نمی شود پاسخ میزبان به وسیله اتصال باکتری به سلول های اپی تلیال شروع می شود. میکروارگانیزم تعدادی از مواد آنتی ژنیک مانند پروتئین های شوک حرارتی، اوره آز و لیپوپلی ساکارید تولید می کند که همه می توانند جذب سلول های اپی تلیال معده شوند و از لامینا پروپریا (لایه زیرمخاطی) عبور کنند و سلول های T را فعال سازند. پاره شدن سد سلولی مخصوصاً در محل اتصال محکم بین سلولی مسلماً ارائه آنتی ژن را به میزبان افزایش می دهد و سیستم ایمنی را تحریک می کند. در نتیجه افزایش تولید سیتوکین های التهابی مانند IL-1، TNF- α و معروفتر از همه IL-8 بوقوع می پیوندد. افزایش فعالیت و تجمع لنفوسیت ها هم در مخاط معده و اثنی عشر در پاسخ به عفونت با تولید آنتی بادی های IgG و IgA نیز ایجاد می شود. نقش آنتی بادی های موضعی در ایجاد آسیب مخاطی با ایجاد التهاب در عفونت ناشی از این باکتری، ناشناخته باقی مانده است. تحریک طولانی سلول های B معده به وسیله سلول های فعال شده T می تواند لنفوم MALT را در موارد نادر ایجاد کند. سلول های T نیز طی عفونت H. Pylori فعال می شوند و اثرات اتصال باکتری به مخاط را تشدید می کنند. سلول های Th₁ (سلول های T کمک کننده) از طریق تولید IL-6، TNF- α و IFN- γ و سلول های T، Th₂ با تولید IL-5، IL-4، IL-10 و TGF- β باعث تشدید اثرات عفونت می گردند. تحریک سلول های Th₁ از طریق آزاد شدن IL-8 (در اثر TNF- α و IFN- γ) منجر به التهاب سلول های مخاطی شده و همچنین منجر به القاء آپوپتوزیس می شود.

همه H. Pylori ها بیماری بالینی ایجاد نمی کنند. عوامل ژنتیکی میزبان عامل مهمی در پاسخ فیزیولوژیک و بالینی به عفونت است. پلی مورفیسم IL-1-B میزبان (و احتمالاً IL-10) نقش مهمی در درجه پاسخ التهابی به عفونت، نوع پاسخ ترشحی اسید به عفونت (کاهش با افزایش ترشح اسید) و خطر بعدی بروز کانسر معده دارد.

انترلوکین ۸ (IL-8)

مطالعات جدید نشان داده اند که تولید IL-8 در سلول های اپی تلیال در پاسخ به عفونت ناشی از سوش های مختلف هلیکوباکتریپیلوری متفاوت است. IL-8 عامل کموتاکتیک مهمی است که نوتروفیل ها را فعال می کند و سلول های التهابی حاد را به مخاط می کشاند. هلیکوباکتریپیلوری رونویسی از NF-kB (فاکتور هسته ای کاپا B) که در حقیقت تولید IL-8 را افزایش می دهد را فعال می کند. همچنین NF-kB بروز ژن های دیگر التهابی را تنظیم می نماید و نقشی در پاسخ اپی تلیال مخاطی به عفونت های دیگر

باکتریایی در پاسخ به H. Pylori دارد. باکتری هایی که cag A و vac A را بروز می دهند برای تولید IL-8 بسیار توانمند هستند. بنابراین ژن Pic B (که حالا cag E نامیده می شود) ژن اولیه برای القاء IL-8 است. سوش هایی که از نظر vacA/cagA مثبت هستند اغلب در افراد آلوده به میکروبی دیده می شوند که تظاهرات بالینی عفونت را دارند (در برابر آلودگی بدون نشانه بالینی) و این امر بطور غیرمستقیم، نشان می دهد که IL-8 ممکن است نقش فیزیولوژیک مهمی را در بیماری دستگاه گوارش، ایفاء کند.

پاسخ آنتی بادی به هلیکوباکتریلوری

آنتی بادی IgM: شاخص غیرحساسی از عفونت حاد است و کاربرد بالینی حتی در کودکان ندارد. آنتی بادی IgA و آنتی بادی IgG: در پاسخ به عفونت، ترشح می شوند و نشان دهنده طولانی بودن آلودگی به این باکتری هستند. پس از ریشه‌کنی عفونت، کاهش تدریجی آن‌ها بوقوع می پیوندد. آنتی بادی ضد پروتئین cagA در بافت معده و سرم، قابل شناسایی است و نشان دهنده این است که عفونت احتمالاً علایم بالینی قابل توجهی ایجاد خواهد کرد.

نتایج بالینی عفونت با هلیکوباکتریلوری

دوره بالینی عفونت H. Pylori بسیار متنوع است و به وسیله عوامل باکتریایی و میزبانی، تحت تأثیر قرار می گیرد. شکل و توزیع گاستریت ناشی از عفونت کاملاً با خطر ایجاد مشکلات بالینی و عوارضی مانند زخم معده یا اثنی عشر، آتروفی مخاطی و کارسینوم معده با لنفوم MALT معده متناسب است. شایع‌ترین شکل گاستریت ایجاد شده توسط H. Pylori گاستریت غالب ناحیه آنتر معده است و خود را به صورت زخم اثنی عشر نشان می دهد. در مقابل بیمارانی که گاستریت غالب در تنه معده دارند و دچار آتروفی چندکانونی (Multi Focal) هستند به احتمال زیاد در نهایت دچار زخم معده، آتروفی معده، متاپلازی روده‌ای و بالاخره کارسینوم معده می گردند.

H. Pylori عامل تعداد زیادی از زخم های معده و اثنی عشر است. خطر زخم پتیک در طول عمر کسی که مبتلا به عفونت H. Pylori است از ۳٪ در ایالات متحده تا ۲۵٪ در ژاپن متفاوت است. ریشه‌کنی H. Pylori بطور قابل توجهی خطر عود زخم پتیک ناشی از H. Pylori را کاهش می دهد. این باکتری از سال ۱۹۹۴ به عنوان کارسینوژن درجه یک برای کانسر معده مورد قبول واقع شده است. دریک مطالعه وسیع Case Control از مجموع ۱۵۲۶ نفر ژاپنی ۲/۹٪ از ۱۲۴۶ نفر با سرولوژی مثبت H. Pylori در عرض ۷/۸ سال مبتلا به کانسر معده شدند و کانسر معده در ۲۸۰ نفر با سرولوژی منفی اصلاً بوجود

نیامد و هیچ موردی از کانسر معده در ۲۵۳ بیمار آلوده به میکروب که دارو دریافت کرده بودند نیز دیده نشد. مطالعات مشابه، نشان داده اند که ریشه‌کنی H. Pylori از عود پس از درمان آندوسکوپی کانسر مراحل اولیه معده پیشگیری می‌کند.

عفونت H. Pylori بطور قابل توجه و معنی‌داری خطر لنفوم MALT معده را افزایش می‌دهد. ۷۲٪ از بیماران مبتلا به لنفوم MALT معده به H. Pylori آلوده اند. ریشه‌کنی H. Pylori به تنهایی در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد (بدون شیمی درمانی لنفوم) منجر به پسرقت لنفوم MALT معده می‌گردد. مقاومت این نوع لنفوم به درمان ریشه‌کنی، کاملاً با اختلالات ژنی معده میزبان مانند جابجایی (q21;q21)(11;18) متناسب است و اغلب با پیشرفت به تومورهای با درجه بالا می‌باشد. اغلب بیماران دارای لنفوم MALT که به درمان آنتی‌بیوتیکی به تنهایی پاسخ می‌دهند به مدت طولانی در رمیسیون می‌مانند هرچند قضاوت در این موارد به علت تجربیات طولانی مدت محدود زود است.

نقش H. Pylori در سوء هاضمه بدون زخم (NUD) به صورت بینابینی و نامشخص باقی مانده است افزایش شیوع H. Pylori در موارد NUD گزارش شده است اما با ریشه‌کنی H. Pylori علائم بالینی در طولانی مدت بهبود نیافته اند. کار آزمایی‌های بالینی طولانی مدت هیچ فایده‌ای را از درمان ریشه‌کنی H. Pylori در این بیماران نشان نداده اند مگر در برخی از آن‌ها در مناطقی که شیوع H. Pylori و زخم پپتیک ناشی از آن بالاست. در یک بررسی گروه کوچران (Cachrane review) نشان داد که ریشه‌کنی H. Pylori نشانه‌های بیماران را فقط در حدود ۹٪ از بیماران سوء هاضمه بدون زخم بهبود می‌دهد.

ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به رفلاکس گاستروازوفاژیال (GERD) همچنان به عنوان یک موضوع بحث‌انگیز، باقی مانده است. از طرفی درمان ضد اسید طولانی مدت در GERD ممکن است گاستریت تنه وابسته به H. Pylori را افزایش داده و خط کارسینوم معده را زیاد کند و از طرف دیگر برخی از مطالعات کوهورت^۱ و Case Control نشان داده اند که عفونت با هلیکوباکتریلوری احتمالاً بیمار را در برابر GERD محافظت می‌کند.

دریک مطالعه مروری بر روی ۱۳ مطالعه نشان داده شد که افراد مبتلا به H. Pylori در ۴۰٪ بیماران GERD وجود داشت درحالی‌که شیوع عفونت در غیرمبتلایان به GERD و جمعیت عمومی حداقل ۵۰٪ بود. این مطالعات نشان دادند که GERD می‌تواند یک اثر محافظتی داشته باشد و همچنین بیماران GERD که آلوده به عفونت بودند اگر ازوفاژیت می‌گرفتند شدت کمتری نسبت به غیرمبتلایان به

¹ Cohort

عفونت داشتند و شیوع متاپلازی و کانسر در آن ها کمتر بود. سوش های Cag A⁺ مثبت باکتری (آنهائیکه بیشتر تنه را گرفتار می کنند) از بروز آدنوکارسینوم مری پیشگیری می کنند هرچند مستعد ابتلاء به آدنوکارسینوم معده هستند.

تأثیر ریشه‌کنی H. Pylori در بروز و یا تشدید GERD هنوز کاملاً مشخص نیست. فقط بیمارانی که دچار زخم اثنی عشر و گاستریت غالب در تنه هستند و GERD دارند بایستی ریشه‌کنی H. Pylori را دریافت کنند. آخرین مطالعات نشان داده اند که ریشه‌کنی H. Pylori در زخم اثنی عشر منجر به ازوفازیت اروزو یا GERD جدید نمی شود اما سوزش سردل و رگورژیتاسیون بیمارانی با سابقه قبلی GERD را تشدید می کند. ریشه‌کنی در کسانی که گاستریت حاد دارند منجر به افزایش GERD و ایجاد موارد جدید آن می گردد. در مجموع به نظر می آید که ریشه‌کنی در بروز GERD مؤثر است هرچند بیماری خطرناکی ایجاد نکند. اما چون بیماران بایستی بطور طولانی مدت دارو (PPI) دریافت نمایند بنابراین تا ضرورتی وجود نداشته باشد ریشه‌کنی H. Pylori نباید انجام گیرد.

تشخیص

این عفونت به روشهای مختلف امکانپذیر بوده و برای اقدام به تشخیص و درمان عفونت دلایل پزشکی باید وجود داشته باشد. **تست های خونی** شامل جستجوی یک آنتی بادی اختصاصی علیه باکتری HP است. این آنتی بادیها توسط سیستم دفاعی بدن علیه عفونت با این باکتری ساخته می شوند. **تست های تنفسی** که **تست تنفسی "اوره"** (Urea Breath Test) نیز نامیده می شود شامل جستجوی دی اکسید کربن تولید شده توسط باکتری به وسیله آنزیمی به نام **"اوره آز"** در هوای بازدمی بیمار است. در UBT یک ماده حاوی کربن نشاندار توسط بیمار خورده شده و میزان دی اکسیدکربن نشاندار در هوای بازدمی او سنجیده می شود. تست های مدفوعی پروتئین های این باکتری را در مدفوع فرد جستجو می کنند. آندوسکوپی دستگاه فوقانی گوارش، برای اثبات قطعی بیماریهای گوارشی مانند زخم معده و یافتن همزمان عفونت با هلیکوباکتریلوری به کار میرود. در مواردی که بیمار علامت دارد (مانند درد اپیگاستر) و نیاز به تشخیص علت آن وجود دارد از این روش استفاده شده و ضمن تشخیص علت بیماری، وجود HP نیز جستجو می شود. نمونه از بافت معده گرفته شده و به روش تست اوره آز و یا بافت شناسی و یا کشت باکتری عفونت با این میکروب بررسی می شود. انجام تستهای تشخیصی عفونت با این باکتری

همیشه لازم نیست و در موارد خاصی که دلایل خاص طبی وجود دارد باید انجام شود. افراد علامت دار (سمپتوماتیک) که زخم معده یا اثنی عشر دارند یا قبلاً داشته اند باید از نظر این عفونت بررسی شوند. این باکتری شایعترین علت زخم های فوق بوده و ریشه کنی آن باعث جلوگیری از عود زخم بعد از درمان زخم می شود. افراد بدون علامت (آسمپتوماتیک) که علامتی نداشته و شرح حالی از وجود قبلی زخم معده یا دوازدهه نیز ندارند نیاز به بررسی از نظر این عفونت ندارند ولی در بعضی موارد خاص که سابقه خانوادگی سرطان معده یا شیوع منطقه ای بالای آن (مانند چین، کره و ژاپن) وجود دارد، بررسی این عفونت توصیه می شود.

سوء هاضمه بدون زخم (Non Ulcer Dyspepsia) به صورت علائم دستگاه فوقانی گوارش مانند درد، تهوع، نفخ، سیری زودرس بدون علت خاص قابل تشخیص و بدون وجود زخم تظاهر می کند. ارتباط این اختلال (NUD) با عفونت H پیلوری معلوم نیست و در موارد مقاوم به درمان بررسی تشخیصی عفونت و درمان آن در صورت اثبات عفونت توصیه شده است. **تست های تشخیصی** این عفونت به دودسته تهاجمی و غیر تهاجمی تقسیم می شوند. تکنیک اثبات عفونت نیز به دو دسته **مستقیم** مانند کشت و مطالعات میکروسکوپی نمونه نسج معده و غیر مستقیم مانند کشف آنتی بادی ضد باکتری در خون و کشف CO₂ تولید شده توسط باکتری در هوای بازدمی تقسیم می شوند. به توصیه انجمن گوارش آمریکا (ACG) انجام تست تشخیصی این عفونت برای بیماران دارای زخم فعال یا سابقه زخم قبلی در دستگاه گوارش فوقانی و بیماران مبتلا به **لنفوم MALT** صورت می پذیرد. روشهای تهاجمی معمولاً در طی آندوسکوپی تشخیصی انجام شده و با **نمونه برداری (Biopsy)** از معده (Gastric Antrum) انجام می شود. شماره (۱): در این گروه (۱) تست ارجح، انجام **تست اوره آز (Urease Test)** است. در این روش نمونه برداشته شده در طی آندوسکوپی در داخل آگاری که حاوی اوره و یک نشانگر PH است قرار داده می شود. اوره آز باکتری با تجزیه اوره موجود در محیط و تولید آمونیاک یک PH قلیایی ایجاد کرده و باعث تغییر رنگ مارکر PH می شود. این تست معمولاً در طی یک ساعت مثبت شده ولی خواندن جواب مثبت با مشاهده تغییر رنگ آن حداکثر تا ۲۴ ساعت توصیه می شود. حساسیت این روش ۹۵ درصد و ویژگی آن ۹۵-۱۰۰ درصد است. مثبت کاذب غیر معمول ولی منفی کاذب در صورت وجود

خونریزی گوارشی یا مصرف مهارکننده های پمپ پروتون مانند امپرازول و یا خوردن قبلی آنتی بیوتیک ها مانند آموکسی سیلین محتمل است . (۲) **بررسی بافت شناسی** و میکروسکوپی نمونه گرفته شده از معده در طی آندوسکوپی روش دیگر است . در طی آندوسکوپی باید نمونه های متعددی از معده گرفته شود و با رنگ آمیزی گیمسا توسط پاتولوژیست مطالعه و بررسی شود . (۳) **کشت هلیکوباکتر** مشکل است و معمولا به طور روتین در تشخیص اولیه عفونت لازم نیست ولی در صورت مقاومت به درمانهای آنتی بیوتیکی جهت بررسی حساسیت میکروب به آنتی بیوتیک ها ضروری است . این باکتری در ۳۰ درصد موارد به مترونیدازول و در ۱۰ درصد موارد به کلاریترومایسین و به ندرت به آموکسی سیلین و تتراسیکلین مقاوم است . **تست های غیر تهاجمی** کشف عفونت متعدد بوده و شامل تست تنفسی اوره (UBT) ، تست کشف آنتی ژن باکتری در مدفوع ، تست کشف آنتی بادی ضد باکتری در خون و PCR است . بهترین تست غیر تهاجمی برای اثبات عفونت **تست تنفسی اوره (UBT)** است و بخصوص در پی گیری اثبات ریشه کنی بیماران بعد از درمان ارزش دارد. (۱) **تست تنفسی اوره** براساس هیدرولیز اوره توسط هلیکوباکترپیلوری (آنزیم اوره آز) و تولید دی اکسید کربن و آمونیاک طراحی شده است . یک ماده حاوی کربن نشاندار به فرد خورانده شده و دی اکسید کربن (با کربن نشاندار) در هوای بازدم تنفسی اندازه گیری می شود . **حساسیت** این روش ۹۵-۹۰ درصد و **ویژگی** آن ۱۰۰-۹۵ درصد است . برای جلوگیری از بروز جواب منفی کاذب باید آنتی بیوتیک ها ۴ هفته و مهارکننده های پمپ پروتون مانند امپرازول ۲ هفته قبل از تست استفاده نشوند . (۲) **سرولوژی** براساس کشف IgG یا IgA یا آنتی بادی های ضد باکتری در سرم به روش آزمایشگاهی (ELISA) انجام می شود . ارزان و دردسترس است ولی دقت و صحت آن مورد اختلاف نظر است و اگر چه حساسیت تست ۹۵-۹۰ درصد است ولی ویژگی تست حدود ۷۵-۹۰ درصد است . سایر روشهای تشخیصی ترجیح داده شده و این تست بر اساس شیوع عفونت در منطقه جغرافیایی ، سن بیمار ، ابتلای قبلی و وجود اختلالات بالینی مربوطه باید تفسیر شود . سطح آنتی بادی علیه این باکتری بعد از درمان در ۵۰ درصد بیماران در طی ۳ ماه پائین آمده ولی ممکن است تا ۱۸ ماه بالا بماند . بهمین دلیل این تست در پی گیری درمان ریشه کنی عفونت نیز ارزش ندارد به جز در مواردی که این پی گیری یکسال یا بیشتر بعد از اتمام درمان انجام شود . (۳) **آنتی**

ژن HP در مدفوع در بیماران عفونی وجود داشته و به روش ایمونواسی کشف می شود . این تست در مطب سرپائی نیز قابل انجام بوده و ۹۵ درصد حساسیت و ۸۵ درصد ویژگی دارد . این تست در اثبات موفقیت درمان طبی ریشه کنی هلیکوباکترمفید است . در تشخیص اولیه اثبات وجود عفونت نیز مفید بوده ولی احتیاطهای لازم مربوط به تست تنفسی باید انجام شود. انجام تست های دیگر مانند PCR و کشف آنتی ژن باکتری در بزاق یا ادرار در حال حاضر عملی نیستند. از مشکلات بیماران، عفونت مجدد و عدم پاسخگویی به درمان ریشه کنی بعثت تبدیل باکتری به فرم کوکئید و محل اقامت باکتری در زیر لایه ترشحات مخاطی معده است این امر تاثیر و دسترسی عوامل ضد میکربی را محدود می سازد.

رژیم های درمانی

رژیم های درمانی مختلفی برای ریشه کنی عفونت وجود دارد ولی رژیم درمانی برای هلیکوباکترپیلوری همیشه چند دارویی است و رژیم تک دارویی باعث ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک می شود .

روش اول: استفاده از کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول (PPI) به مدت ۲ هفته است و درحدود ۹۵ درصد موارد باعث ریشه کنی این عفونت می شود .

روش دوم: استفاده از مترونیدازول + تتراسیکلین + بیسموت + امپرازول (PPI) به مدت ۲ هفته بوده و بالای ۹۰ درصد باعث ریشه کنی عفونت می شود .

روش سوم: مانند روش اول بوده ولی به جای آموکسی سیلین داروی مترونیدازول تجویز می شود و فقط در افرادی که به پنی سیلین حساسیت دارند استفاده میشود . سایر روشهای دیگری نیز وجود دارد و درکتاب مرجع قابل جستجو هستند .

بهترین پروتکل درمانی در دست تحقیق بوده و درمان سه دارویی در بالای ۹۰ درصد موارد موثر بوده و باعث ریشه کنی عفونت می شود . آنتی بیوتیک ها معمولا کلاریترومایسین همراه با آموکسی سیلین یا مترونیدازول هستند . در ۵۰ درصد بیماران عوارض درمان دارویی تظاهر کرده که در ۹۰ درصد آنها خفیف و قابل تحمل و در ۱۰ درصد موجب توقف درمان می شود . تنظیم دوز و زمان مصرف باعث کاهش

عوارض میشود. مترونیدازول و کلاریترومایسین ممکن است باعث ایجاد طعم فلز در دهان شوند .
بیسموت که در بعضی موارد تجویز می شود ممکن است باعث یبوست شده و رنگ مدفوع سیاه رنگ
می کند.

در ۲۰ درصد بیماران بعد از تکمیل دوره درمان H پیلوری ریشه کن نمی شود (شکست درمان) و یک
دوره دوم درمان چهاردارویی نیاز خواهند داشت . **پی گیری** (Follow Up) برای اثبات ریشه کن شدن
عفونت ، یکماه بعد از اتمام دوره درمان انجام شده و معمولا به روش تست تنفسی اوره (UBT) یا
تست جستجوی آنتی ژن در مدفوع (Stool HP) انجام می شود . تست های خونی و جستجوی آنتی
بادی ضد باکتری توصیه نمی شود چون آنتی بادی های خون حتی با رفع عفونت چندین ماه بالا می ماند
. این تست برای تشخیص عفونت در کشورهای در حال توسعه ارزشی ندارد و برای کشورهای صنعتی
استاندارد شده است. ضمنا میتواند به علت عفونت قبلی درمان شده، مثبت باشد و حتما دلالت بر عفونت
فعالی در بیمار ندارد . درمان **خط اول** به صورت درمان سه دارویی (Triple Therapy) شامل یک مهار
کننده پمپ پروتون (مانند امپرازول) همراه با دو آنتی بیوتیک است . به نظر میرسد آنتی بیوتیک های
کلاریترومایسین همراه با آموکسی سیلین موثرتر باشند . مدت درمان ۷-۱۴ روز (ترجیحا ۲ هفته) است .
فقط در افرادی که حساسیت به پنی سیلین دارند به جای آموکسی سیلین از مترونیدازول استفاده می شود
چون میزان مقاومت باکتری به این دارو بالاست به عنوان خط اول به جای آنتی بیوتیک ها می توان از
مترونیدازول همراه با بیسموت و تتراسیکلین استفاده کرد . این پروتکل ۴ دارویی توسط FDA نیز برای
خط اول درمان تایید شده است . **درمان دو دارویی** مانند امپرازول همراه با کلاریترومایسین توصیه نشده
است و میزان ریشه کنی باکتری در این روش فوق العاده پایین است . در ۲۰ درصد موارد با روشهای خط
اول درمان باکتری در معده فرد ریشه کن نمی شود و در اغلب موارد به علت مقاومت باکتریال به داروها
خصوصا کلاریترومایسین یا مترونیدازول رخ می دهد . در صورت شکست درمان یک دوره چهار داروی
(Quadruple Therapy) با آنتی بیوتیک هایی متفاوت از آنچه در خط اول مصرف شده است تجویز می
شود . کشت و آنتی بیوگرام به طور روتین برای H پیلوری توصیه نمی شود ولی اگر دوره دوم درمان نیز
به شکست منجر شود کشت و سنجش حساسیت باکتری به آنتی بیوتیک ها لازم است . در ۵۰ درصد

بیماران عوارض دارویی ایجاد شده ولی در ۹۰ درصد قابل تحمل بوده و فقط در ۱۰ درصد منجر به قطع درمان می شود. کلاریترومایسین و مترونیدازول باعث ایجاد طعم فلز در دهان می شوند. مترونیدازول ممکن است باعث نوروپاتی محیطی و بندرت تشنج شود. کلاریترومایسین علاوه بر تغییر مزه دهان ممکن است باعث دل درد، تهوع، استفراغ یا اسهال شود. تتراسیکلین ممکن است باعث فوتوفوبی (ترس از نور) شود و در خانمهای باردار و کودکان زیر ۱۲ سال نباید مصرف شود. میزان مقاومت این باکتری به مترونیدازول بالا و حدود ۳۰ درصد است و حدود ۱۰ درصد موارد به کلاریترومایسین مقاوم است. مقاومت به آموکسی سیلین، تتراسیکلین و بیسموت در هلیکوباکتریلوری نادر است. این باکتری به طور طبیعی به سولفونامیدها و انکومایسین مقاوم است. در بعضی مطالعات موفقیت درمانی با جایگزینی فورازولیدون به جای مترونیدازول گزارش شده است. براساس راهنمای انجمن گوارش آمریکا هلیکوباکتریلوری به عنوان یک عفونت شایع در افراد بدون علامت نیاز به بررسی تشخیصی ندارد ولی در افرادی که زخم دستگاه فوقانی گوارش یا سابقه زخم و یا سابقه خانوادگی سرطان معده دارند باید بررسی شود. در صورت اثبات بیماری با درمان آنتی بیوتیک چند دارویی ریشه کن شود. مدت درمان ۷-۱۴ روز است و یکماه بعد از پایان درمان باید اثبات ریشه کنی عفونت ترجیحا با تست تنفسی UBT پی گیری شود. در صورت عدم ریشه کنی یک دوره مجدد درمان ۴ دارویی که در آن از آنتی بیوتیک های دوره قبل استفاده نشده، تجویز می شود.

افزایش مقاومت به کلاریترومایسین میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با داروهای خط اول را کاهش داده است. طی بررسی های انجام شده میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با درمان سه دارویی کلاریترومایسین، آموکسی سیلین، مهار کننده های پمپ پروتون به طور متوسط حدود ۷۰٪ تخمین زده شده است. امروزه این میکروارگانیسم تقریبا به تمام آنتی بیوتیک ها مقاومت نشان داده است.

اگر زخم معده خونریزی شدید داشته باشد، آندوسکوپی ممکن است برای کاهش خونریزی لازم باشد. اگر خونریزی با آندوسکوپی کنترل نشود یا سوراخ شدگی زخم رخ دهد، آن گاه جراحی مورد نیاز خواهد بود.

عوارض

- خونریزی داخلی
- سوراخ شدگی روده و پريتونيت
- انسداد روده

دارچين

از مشكلات بيماران، عفونت مجدد و عدم پاسخگويي به درمان ريشه كني بعلت تبديل باكتري به فرم كوكوئيد و محل اقامت باكتري در زير لايه ترشحات مخاطي معده است اين امر تاثير و دسترسي عوامل ضد ميكربي را محدود مي سازد . بسياري از متخصصين راه مناسب را استفاده از گياهان دارويي مي دانند اهميت گياهان دارويي در اين است كه علاوه بر ماده موثره اصلي داراي موادي با اثر درماني هستند كه ضمن تشديد اثر درماني گياه در بسياري از موارد مي توانند از سميت و اثرات ناخواسته آن جلوگیری نمایند . امروزه اثرات ضد ميكربي بسياري از گونه هاي گياهي بر روي هليكوباكترپيلوري از جمله چاي سبز و سياه، آویشن، مرزنجوش، سير، شيرين بيان، مریم گلی، مورد، اف سنطین، اسفند، شیطان زيتون، گلپر، نعناع، بومادران، بابونه، رزماری و ... مورد بررسی قرار گرفته است.

اسانس ها تركيبات شيميايي و معطري هستند كه در اندام هاي گياهان دارويي يافت مي شوند. بسياري از فراورده هاي گياهان دارويي به علت داشتن روغن فرا به طور مستقيم در پزشكي مصرف مي شوند ولي در بيستر موارد روغن فرار از مواد خام جدا شده و به عنوان دارو بكار مي رود. عصاره گياهي از نظر اقتصادي نيز نقش بزرگي در داروسازي، صنايع غذايي و بهداشتي دارند. خواص ضد ميكروبي گياهان دارويي از زمانهاي قديم شناخته شده است. امروزه استفاده بي رويه از مواد نگهدارنده و آنتي بيوتيك ها در صنايع غذايي و درمان بيماران سبب شده است تا مقاومت دارويي باكتري ها به شدت گسترش يابد. از اين رو در حال حاضر منابع طبيعي بويژه گياهان دارويي و خوراكي به عنوان مخازن اكولوژيكي مورد توجه قرار گرفته اند.

درختچه دارچین درختی است کوچک، همیشه سبز، به ارتفاع ۵ تا ۷ متر که از تمام قسمت‌های آن بویی مطبوع استشمام می‌شود. گل‌های آن در فاصله ماه‌های بهمن تا اوایل فروردین ظاهر می‌شود. برگ این درخت سبز سیر و دارای گل‌هایی به رنگ سفید است.



دارچین بومی سری‌لانکا و جنوب هند است و پوست درختچه آن بعنوان ادویه بکار می‌رود..

دارچین (cinnamon) شامل پوست خشک شده گونه‌های مختلف جنس *Cinnamomum* از تیره برگ بو *Lauraceae* می‌باشد. (۱۲) پوست دارچین دارای ۲٫۵-۵ درصد اسانس بوده که جزء اصلی آن سینام آلوئید ۸۰-۶۵٪، اوژنول و ترانس اسید سینامیک تشکیل می‌دهد. علاوه بر این ترکیبات دیگر فنیلی شامل هیدروکسی سینام آلوئید، اورتومتوکسی سینام آلوئید، سینامیل الکل و سینامیل استات، مقادیر ناچیزی کومارین، اگزالات کلسیم، نشاسته و رزین می‌باشد. همچنین این گیاه حاوی میزان قابل توجهی تانین

است که قدرت آنتی اکسیدانی بالایی دارد و به همین دلیل با رادیکال‌های آزادی که باعث پیری سلول‌ها می‌شود مقابله می‌کند

Hydroxy Cinnamaldehyde در دارچین از تولید اکسید نیتریک بوسیله مهار- pro-inflammatory nf κ B جلوگیری می‌کند که از این خاصیت دارچین می‌توان در درمان بیمارهای التهابی استفاده کرد. دارچین دارای اثرات آنتی میکروبیال، آنتی اکسیدان، آنتی فونگال و آنتی پروتوزوا می‌باشد. ۶. اثرات آنتی میکروبیال دارچین بر علیه ایکولای، سودوموناز آئروژینوزا، انتروکوک فکالیس، استاف اورئوس، استاف اپیدرمیس، MRSA، کلبسیلا پنومونیه، سالمونلا، ویبریو پاراهمولتیکوس مشخص شده است که ناشی از اثر Cinnamaldehyde می‌باشد. ترکیبات سینامیدالدئید، اوزینول و انواع ترپن‌ها در دارچین در آثار ضد هلیکوباکتر آن موثر شناخته شده‌اند. (۱۳)

➤ برخی از دیگر فواید دارچین عبارتند از :

- کاهش کلسترول
- محافظت در برابر بیماری‌های قلبی
- موثر در درمان بیماری‌های لنفاوی
- جلوگیری از بوی بد دهان
- درمان سنتی دندان درد
- درمان سرفه مزمن
- دارای خواص ضد قارچی، ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد عفونی
- درمان سنتی زخم معده
- درمان گرگرفتگی در زنان یائسه

• خواص ضد التهابی

• موثر در درمان شپش سر

• کاهش درد مفاصل

• جلوگیری از تجمع ناخواسته پلاکت خون

• افزایش سیستم ایمنی بدن

• درمان سوزش

• کاهش خستگی

• کاهش عفونت های ادراری

• سرشار از منگنز، فیبر، آهن و منگنز



در مطالعات آزمایشگاهی تأثیر مثبت عصاره الکلی دارچین، زنجبیل، رزماری و تیموس در مهار رشد هلیکوباکتر پیلوری به اثبات رسیده است. (۱۴) در عین حال عصاره های روغنی *Cinnamomum verum* و *Thymus vulgaris* اثر باکتریوستاتیک قوی بر رشد هلیکوباکتر پیلوری داشته اند. (۱۵) در بالین نیز اثرات دارچین روی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد بررسی قرار گرفته است..عصاره کلرید متیلن در دارچین اثر مهاری روی رشد هلیکوباکتر پیلوری دارد.

۲-اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین اثر دارچین در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری

ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):

- تعیین توزیع افراد مورد بررسی به تفکیک جنس در دو گروه درمانی
- تعیین توزیع افراد مورد بررسی به تفکیک سن در دو گروه درمانی
- تعیین توزیع افراد مورد بررسی به تفکیک گروه خونی در دو گروه درمانی
- تعیین توزیع افراد مورد بررسی به تفکیک یافته های آندوسکوپی در دو گروه درمانی
- تعیین میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در هر دو گروه با کنترل متغیرهای مخدوش کننده
- تعیین میزان عوارض دارویی در دو گروه درمانی

ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):

- (۱) تعیین مداخلات درمانی جدید در درمان عفونت هلیکوباکتریلوری
- (۲) تعیین داروی گیاهی موثر با مقاومت آنتی بیوتیکی کمتر در درمان عفونت هلیکوباکتریلوری

د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

- (۱) استفاده از دارچین به همراه درمان استاندارد در ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری موثر تر از درمان استاندارد می باشد.
- (۲) استفاده از دارچین به همراه درمان استاندارد در درمان گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری موثرتر است .
- (۳) عوارض درمانی با استفاده از دارچین به همراه درمان استاندارد تفاوت معنی داری با درمان استاندارد ندارد.

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
رژیم درمانی ضد هلیکوباکتریلوری	✓				✓		۱. رژیم درمانی سه دارویی استاندارد ۲. رژیم درمانی سه دارویی استاندارد به اضافه قرص دارچین	گروه بیمار و گروه کنترل
ریشه کنی هلیکوباکتر		✓			✓		عدم رویت آنتی ژن	منفی

و مثبت	باکتری هلیکوباکتر در مدفوع							
سال	سن بیماران به سال شمسی				√		√	سن
سانتی متر	میزان قد اندازه گیری شده هر فرد با متر استاندارد						√	قد
کیلوگرم	میزان وزن اندازه گیری شده بدن با ترازوی استاندارد						√	وزن
کیلوگرم/وم جذور قد	شاخص توده بدنی از طریق تقسیم وزن فرد به کیلوگرم بر توان دوم						√	BMI
مذکروموند ث	فنوتیپ		√				√	جنس
۱.اواسرپتی ک ۲.گاستریت ۳.GERD	اولسرپتیک: آسیب خوش خیم به صورت زخمها کوچک (با قطر کمتر از ۲ سانتیمتر در مخاط و زیرمخاط دستگاه گوارش) گاستریت: التهاب مخاط معده GERD: آسیب های موکوزی و نشانه های مزمن در اثر بازگشت غیر عادی محتویات و اسید معده به مری		√				√	یافته اندوسکوپی
Pack year	تعداد پاکت در روز ضربدر سال			√			√	مصرف سیگار
	روشی برای تقسیم بندی خون ها بر پایه وجود یا نبود پادتن (آنتی ژن) های		√				√	گروه خونی

	<p>موروثی خاصی روی سطح گلبول‌های قرمز خون است. بر اساس مهمترین این تقسیم‌بندی خون انسان‌ها به چهار دسته A ، B ، AB و O و بر اساس تقسیم‌بندی دیگر به گروه‌های مثبت و منفی تقسیم می‌شود.</p>							
منفی و مثبت	<p>ثورات موقتی بر روی پوست که معمولاً با قرمزی یا خارش همراه است</p>		✓			✓		<p>راش پوستی (عوارض دارویی)</p>
منفی و مثبت	<p>التهاب فراگیر دهان (شامل مخاط دهان، لب‌ها، زبانه و کام)</p>		✓			✓		<p>اولسر دهانی (عوارض دارویی)</p>
منفی و مثبت	<p>وجود دردهای احشایی در ناحیه اپی گاستر</p>		✓			✓		<p>درد اپیگاستر (عوارض دارویی)</p>
منفی و مثبت	<p>بیمار دست کم سه بار در روز دفع مدفوع روان یا مایع دارد</p>		✓			✓		<p>اسهال (عوارض دارویی)</p>

فصل دوم:

مروری بر مطالعات

۱- شفقی و همکارانش مطالعه ایی را در سال ۱۳۸۴ که با عنوان مقایسه تاثیر عصاره های آبی و الکلی دارچین و زردچوبه بر رشد هلیکوباکتریپیلوری در شرایط آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه عصاره های الکلی و آبی گیاهان دارچین و زردچوبه بر روی پنج سویه جدا شده از بیماران مبتلا به زخم معده و اثنی عشر، گاستریت و سرطان معده جدا شده بود، بررسی شد. نتایج نشان دادند که هر دو گیاه دارای خاصیت ضد باکتریایی در برابر هلیکوباکتریپیلوری بودند.

۲- در مطالعه پروانه رنجبریانبا عنوان اثر ضدباکتریایی ۴ عصاره گیاهی دارچین، زیره سیاه، رازیانه و شوید بر روی هلیکوباکتریپیلوری به روش دیسک دیفیوژن و فلوسیتومتری انجام شد، ۱۴ سویه هلیکوباکتر پیلوری بدست آمده در جریان اندوسکوپي از ۳۰ بیمار از لحاظ حساسیت به دارچین - زیره سیاه - رازیانه - شوید و آنتی بیوتیکهای آموکسی سیلین - تتراسایکلین و سیپرو فلوکساسین با روش دیسک دیفیوژن و فلوسیتومتری مورد بررسی قرار گرفتند. از ۱۴ سویه هلیکوباکتر پیلوری، ۱۴ مورد (۱۰۰٪) به عصاره شوید، ۱۱ مورد (۷۸/۶٪) به عصاره زیره سیاه، ۹ مورد (۶۴/۳٪) به عصاره رازیانه و ۶ مورد (۴۳٪) به عصاره دارچین حساسیت نشان دادند. همچنین در تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی، ۱۴ مورد به آموکسی سیلین و ۱۴ مورد به تتراسایکلین و سیپرو فلوکساسین حساس بودند.

۳- در مطالعه اسلامی در سال ۱۳۹۲ اثر ضد باکتریایی گیاه دارچین بر روی هلیکوباکترپیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به دیس پپسی بررسی گردید. در مطالعه تجربی حاضر، پس از تهیه بیوپسی از بیماران مبتلا به دیسپپسی توسط اندوسکوپي، 60 بیمار آلوده به باکتری هلیکو باکتر پیلوری انتخاب شدند. نمونه ها در محیط بروسلا حاوی خون اسب همراه با آنتیبیوتیکهای وانکومایسین، کروز - پلی میکسین، تریمتوپریم و آموکسی سیلین کشت داده شده و در شرایط میکروآئرو فیلیک در دمای 37 درجه سانتیگراد به مدت 7 انکوبه گردیدند. جهت استخراج اسانس دارچین، اسانس گیری از پوسته درخت دارچین به روش تقطیر انجام گرفت. برای سویه های هلیکوباکتر پیلوری تایید شده نسبت به آنتی بیوتیکهای مترونیدازول، آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و تتراسایکلین و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی انجام CLSI و منطبق بر دستورالعمل Disk diffusion دیسک آغشته به عصاره الکلی دارچین با روش گرفت. میزان مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به دارچین و آنتی بیوتیک های متداول با آزمون کای دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت. در تست آنتی

بیوگرام، درصد حساسیت هلیکوباکتریلوری به کلاریترومایسین % 76، تتراسایکلین % 62، آموکسی سیلین و مترونیدازول % 100 و حساسیت هلیکو باکتریلوری به اسانس دارچین هم % 100 مشاهده شد. با توجه نتایج تحقیق و افزایش روز افزون مقاومت به مواد آنتیباکتریال سنتتیک، گیاه دارچین میتواند یکی از گیاهان موثر در پاکسازی برخی از باکتریها از جمله هلیکوباکتریلوری باشد.

۴- در رابطه با اثر بالینی دارچین بر عفونت هلیکوباکتر مطالعه ای توسط Nir و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد که در این مطالعه اثر عصاره دارچین روی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری مثبت بررسی شد. در این مطالعه ۱۵ بیمار (۱۱ زن و ۴ مرد) بین سن ۷۹-۱۶ سال mg 400 عصاره دارچین دوبار در روز برای چهار هفته داده شد. به ۸ بیمار بین سن ۷۹-۳۵ سال (۷ زن و ۱ مرد) پلاسبو داده شد. تست اوره از تنفسی قبل و بعد درمان انجام شد. این مطالعه نشان داد عصاره دارچین mg800 به تنهایی در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر بی اثر است و ترکیب دارچین با سایر انتی میکروبیال ها و بکارگیری غلظتهای بالا تر از عصاره دارچین می تواند در بهبودی نتیجه حاصله مفید باشد .

فصل سوم:

مواد و روش ها

نوع مطالعه :

کارآزمایی بالینی

روش نمونه گیری:

۱۵۲ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه به صورت تصادفی با استفاده از دو کارت رنگی به دو گروه درمان و شاهد و با استفاده از جدول اعداد تصادفی تخصیص یافتند. مجری طرح و همکار اصلی طرح اطلاعی از تخصیص بیمار به گروه های درمانی اطلاع نداشتند.

مواد و روش کار :

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور است که در آن رژیم درمانی سه دارویی هلیکوباکتر پیلوری شامل کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین ۱ gr دو بار در روز + امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز بعنوان پایه درمان در هر دو گروه شاهد و درمان به مدت دو هفته تجویز گردید. در گروه درمان پودر دارچین به صورت کپسول ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز به رژیم پایه افزوده شد. در زیرگروه کنترل کپسول پلاسبو با ظاهر کاملاً مشابه کپسولهای دارچین به بیماران داده شد. اثر بخشی درمان با انجام تست آنتی ژن مدفوعی برای هلیکوباکتر پیلوری ۶ هفته پس از اتمام درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. نحوه انجام این تست به این طریق بود که از هر بیمار یک نمونه مدفوع گرفته شد و با کیت آنتی ژن هلیکوباکتر (prodiagnostic DIA؛ ایتالیا) و با روش الایزا میزان آنتی ژن موجود در مدفوع اندازه گیری شد. شماره تلفن کلیه بیماران ثبت شده و تلفن همکار اصلی طرح برای گزارش هرگونه عوارض یا مشکلات احتمالی در اختیار بیماران قرار گرفت. اطلاعات مربوط به عوارض داروها در معاینات بعدی یا تماس های تلفنی بدست آمد.

حجم نمونه

با توجه به فرمول حجم نمونه زیر برای هر گروه ۷۶ بیمار در نظر گرفته شد.

$$n = \frac{1}{1-f} \times \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 \times \bar{P} \times (1-\bar{P})}{(P_0 - P_1)^2} = 76$$

$$f = 20\%, \quad 1-\alpha = 95\%, \quad 1-\beta = 80\%, \quad P_0 = 70\%, \quad P_1 = 85\%$$

جامعه مورد مطالعه:

جامعه آماری کلیه بیمارانی است که با علائم دیس پپسی، تهوع و استفراغ و سوزش اپی گاستر به درمانگاه گوارش بیمارستان بوعلی سینا و ولایت مراجعه کرده اند و تست هلیکوباکتر در آنها از طریق سرولوژی و با تأیید بررسی اندوسکوپی مثبت بوده است. بیماران دارای رنج سنی ۸۰-۱۸ سال بودند. افرادی که از دو هفته قبل داروهای ضد هلیکوباکتر پیلوری مصرف کرده بودند زنان حامله، بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، نارسایی کلیه، نارسایی قلبی و تاریخچه حساست دارویی به هر کدام از داروهای مورد مطالعه، از مطالعه حذف شدند.

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

جمع آوری داده ها با استفاده از چک لیست انجام می گیرد که توسط پزشک برای بیماران پر شد. پس از جمع آوری داده ها یافته ها در قالب جداول آماری، نمودار، شاخص های عددی ارائه گردید. در آنالیز داده ها علاوه بر روشهای آمار توصیفی برای ارائه اطلاعات کلی، از آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر برای تحلیل متغیرهای کیفی و آزمون t برای تحلیل متغیرهای کمی با توزیع نرمال و آزمون Mann-Whitney U برای تحلیل Non-Parametric استفاده شد. سطح معنی داری ۵٪ در نظر گرفته شد. آنالیز داده ها با استفاده از بسته نرم افزاری SPSS ver.13 انجام شد.

محدودیت های اجرایی طرح وروش حل مشکلات:

یکی از محدودیت های اجرایی طرح نحوه پیگیری بیماران از نظر تبعیت از رژیم درمانی و نیز انجام تست نهایی از نظر ریشه کنی هلیکوباکتریلوری است که برای حل آن جلسات تقویتی درمان با انها گذاشته و به صورت تلفنی نیز در موعدهای مقرر پیگیری انجام گردید. از نظر انجام آندوسکوپی اولیه نیز هزینه در پروژه دیده شده و برای بیماران به صورت رایگان انجام شد.

ملاحظات اخلاقی :

۱) ملاحظه اخلاقی مهم در مورد این طرح فراهم آوردن درمان لازم برای بیماران تشخیص داده شده مبتلا به هلیکوباکتریلوری است که با توجه به درمان پایه به رژیم سه دارویی استاندارد در هر دو گروه درمان لازم را دریافت کردند.

۲) ملاحظه اخلاقی دیگر آسیب ندیدن بیماران مورد مطالعه از درمان افزوده شده توسط پژوهشگران است که در این زمینه نیز با توجه به اینکه گیاه دارچین به صورت معمول هم در رژیم غذایی مورد استفاده قرار می گیرد این مشکل به حداقل می رسد.

۳) اقدامات انجام شده در مطالعه همچون آندوسکوپی اولیه جزء درمان معمول و لازم بیماران هستند و اقدام اضافه ای برای بیماران خارج از درمان مرسوم انجام نمی گیرد.

۴) اطلاعات و مشخصات خصوصی افراد محفوظ خواهد ماند.

این مطالعه بر اساس کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه . . . مورخ . . . در مرکز ثبت کارازمائی های بالینی ایران بشماره . . . بتاریخ . . . ثبت گردیده است.

فصل چہارم:

نتائج

از بین ۱۵۲ بیمار شرکت کننده در طرح، یک نفر از گروه کنترل بدلیل مسائل شخصی از ادامه درمان خودداری کرد ولی کلیه افراد گروه مداخله دوره درمان را کامل کردند. در آزمون Shapiro-Wilk که برای آزمون نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی بعمل آمد سن ($P=0.239$) از توزیع نرمال و قد ($P=0.016$)، وزن ($P=0.047$) و BMI ($P=0.000$) از توزیع نرمال برخوردار نبودند.

جدول شماره ۱: بررسی مقایسه متغیرهای کمی قد، وزن و BMI در دو گروه مورد مطالعه (آزمون Mann-Whitney U)

پارامتر	گروه شاهد Median(IQR)	گروه دارچین Median(IQR)	میانگین متغیر
0.559	170.0 (163.0, 173.0)	170.0 (166.3, 174.8)	قد
0.426	67.0 (64.0, 72.0)	67.0 (62.0, 71.0)	وزن
0.300	23.11 (22.41, 24.82)	23.13 (22.09, 24.03)	BMI

همانطور که مشاهده میشود بین دو گروه تفاوت معنی داری از نظر سن، قد، وزن و BMI وجود نداشته است.

جدول شماره 2: بررسی مقایسه میانگین و انحراف معیار نمونه ها بر حسب سن در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	میانگین	گروه دارچین	گروه شاهد	pvalue
سن		44.13±6.26	45.75±7.04	0.138

نتایج جدول بالا که در رابطه با مقایسه میانگین نمونه های دو گروه بر اساس سن با استفاده از آزمون تی تست می باشد نشان داد بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (p=0.138)

جدول شماره 3: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب جنسیت دو دو گروه مورد مطالعه

متغیر	فراوانی	گروه دارچین (۷۶ نفر)	گروه شاهد (۷۵ نفر)	Pvalue
مرد		49 (64.5)	39 (52.0)	0.120
زن		27 (35.5)	36 (48.0)	

نتایج جدول بالا که در رابطه با مقایسه فراوانی نمونه های دو گروه بر اساس جنسیت با استفاده از آزمون کای دو می باشد نشان داد بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (p=0.120)

جدول شماره 4 : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب گروه خونی دو دو گروه مورد مطالعه

Pvalue	شاهد	دارچین	فراوانی متغیر
0.679	11(14.7%)	8 (10.5%)	O+
	6(8%)	6 (7.9%)	O-
	16 (21.3%)	14(18.4%)	AB+
	11 (14.7%)	16(21.1%)	AB-
	10(13.3%)	13 (17.1%)	A+
	3(0.4%)	4(5/3%)	A-
	7 (9.3%)	10 (13.2%)	B+
	11 (14.7%)	5 (6.6%)	B-

مقایسه فراوانی نمونه بر حسب گروه خونی نشان داد بین نمونه های دو گروه داده ها مشابه بوده و اختلاف معنی داری بین آن ها مشاهده نشد ($p=0.679$).

جدول شماره 5 : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب سابقه مصرف سیگار در دو گروه مورد

pvalue	گروه شاهد	گروه دارچین	فراوانی
			متغیر
0.220	32(42.7%)	40 (52.6%)	سابقه مصرف سیگار
	43 (57.3%)	36 (46.4%)	بدون سابقه

نتایج جدو مطالعه بالا نشان داد که فراوانی مصرف سیگار در نمونه های هر دو گروه با هم مشابه بوده و اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید ($p=0.220$).

جدول شماره 6 : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب سابقه بیماری زمینه ایی در دو گروه

مورد مطالعه

pvalue	گروه شاهد	گروه دارچین	فراوانی متغیر
0.283	15(20.0%)	9(11.8%)	دیابت
	21(28.0%)	19 (25.0%)	فشارخون
	۰	۰	HIV
	0	0	کanser
	0	0	هپاتیت
	39 (52.0)	48 (63.2)	بدون عارضه

جدول بالا در رابطه با سابقه بیماری زمینه ایی در دو گروه بوده و نتایج این جدول حاکی از آن است که بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد و میزان فراوانی در رابطه با موارد بررسی(دیابت، فشارخون، HIV، کanser، هپاتیت، و موارد بدون عارضه) در دو گروه مشابه بود($p=0.283$).

جدول شماره 7 : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب نوع تشخیص بیماری در دو گروه مورد

مطالعه

pvalue	گروه شاهد	گروه دارچین	فراوانی
			متغیر
0.372	36(48.0%)	42(55.3%)	با زخم
	39(52.0%)	34(44.7%)	بدون زخم

نتایج جدول بالا نشان داد که فراوانی نوع تشخیص در نمونه های هر دو گروه با هم مشابه بوده و اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید ($p=0.372$).

جدول شماره 8 : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب تشخیص بر اساس آندوسکوپی در دو گروه مورد مطالعه

فراوانی متغیر	گروه دارچین	گروه شاهد	Pvalue
زخم معده	16.0 (21.1)	14 (18.7%)	0.239
زخم دوازدهه	28 (36.8)	26 (34.7)	
نرمال	32 (42.1)	31(41.3)	
گاستریت	0 (0.0)	4 (5.3)	

نتایج جدول بالا که در رابطه با مقایسه فراوانی تشخیص بر اساس آندوسکوپی در دو گروه با استفاده از آزمون کای دو می باشد، نشان داد که فراوانی تشخیص ها در نمونه های هر دو گروه با هم مشابه بوده و اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0.239$)

جدول شماره 9: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب محل درد در نمونه های دو گروه مورد مطالعه

Pvalue	گروه شاهد	گروه دارچین	فراوانی متغیر
0.154	9 (12)	7 (9.2%)	RUQ
	15(20.0%)	7(9.2%)	LUQ
	14(18.7%)	12 (15.8%)	Ublical
	37 (49.3%)	50 (65.8)	Epigastric

نتایج جدول بالا نشان داد بین دو گروه از نظر فراوانی محل درد با استفاده از آزمون کای دو، اختلاف

معنی داری مشاهده نشد و دو گروه دارای نتایج مشابهی بودند ($p=0.154$)

جدول شماره 10: بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب عوارض درمان در دو گروه مورد مطالعه

P vlue	گروه شاهد	گروه دارچین	فراوانی
			متغیر
0.816	۱ (1.1%)	1 (1.3)	راش
	9 (12.0)	۱۰ (13.2%)	درد اپی گاستر
	۷ (9.3%)	4 (5.3)	اسهال
	58 (77.3)	61 (80.3)	بدون عارضه

نتایج جدول بالا که در رابطه با عوارض درمان در دو گروه می باشد، نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد و دو گروه دارای فراوانی مشابهی بودند ($P=0.816$).

جدول 11: تأثیر احتمالی متغیرهای زمینه ای بر جواب تست آنتی ژن مدفوع در گروههای مداخله و شاهد (میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال، میانه و IQR برای متغیرهای کمی غیر نرمال و فراوانی و درصد برای متغیرهای کیفی)

P. Value	پاسخ درمانی		متغیر	
	مثبت (عدم بهبودی) (۲۹ نفر)	منفی (بهبودی) (۱۲۲ نفر)		
0.038	44.4±6.4	47.2±7.3	سن	
0.706	72(81.8)	16(18.2)	مرد (۸۸ نفر)	جنسیت
	50 (79.4)	13(20.6)	زن (۶۳ نفر)	
0.574	170.0(165.8, 174.0)	169.0 (165.5, 173.0)	قد	
0.114	67.0(62.0, 71)	69.0 (65.5, 72.0)	وزن	
0.058	23.03(22.20, 24.02)	23.66(22.41, 25.07)	BMI	
0.229	3 (50.0)	3 (50.0)	سیکل (۶ نفر)	تحصیلات
	51(77.3)	15(22.7)	دیپلم (۶۶ نفر)	
	18 (85.7)	3 (14.3)	فوق دیپلم (۲۱)	
	37(86.0)	6 (14.0)	لیسانس (۴۳ نفر)	
	13(86.7)	2 (13.3)	فوق لیسانس (۱۵)	
0.678	12(63.2)	7 (36.8)	0+ (۱۹ نفر)	گروه خون
	10 (83.3)	2 (16.7)	O- (۱۲ نفر)	
	19 (82.6)	4(17.4)	A+ (۲۳ نفر)	
	6(85.7)	1(14.3)	A-(۷ نفر)	
	14(82.4)	3(17.6)	B+(۱۷ نفر)	
	14(87.5)	2(12.5)	B-(۱۶ نفر)	
	24(80.0)	6 (20.0)	AB+(۳۰ نفر)	
	23(85.2)	4(14.8)	AB-(۲۷ نفر)	

0.084	54(75.0)	18(25.0)	بله (۷۲ نفر)	مصرف
	68(86.1)	11(13.9)	خیر (۷۹ نفر)	سیگار
0.229	20(83.3)	4(16.7)	دیابت (۲۴ نفر)	بیماریهای
	29(72.5)	11(27.5)	هیپرتانسیون (۴۰ نفر)	زمینه ای
	73(83.9)	14(16.1)	بدون بیماری قبلی (۸۷)	
0.033	24(80.0)	6(20.0)	زخم معده (۳۰ نفر)	تشخیص
	46(85.2)	8(14.8)	زخم اثنی عشر (۵۴)	اندوسکو
	1(25.0)	3(75.0)	گاستریت (۴)	پیک
	51(81.0)	12(19.0)	نرمال (۶۳ نفر)	
0.413	57(78.1)	16(21.9)	بدون زخم (73)	وجود
	65(83.3)	13(16.7)	دارای زخم (78)	زخم در
				اندوسکپی
				(یعنی
				جمع زخم
				معده و
				اثنی عشر)
0.021	67(82.2)	9(11.8)	گروه	مداخله
			دارچین (۷۶ نفر)	
	55(73.3)	20(26.7)	گروه کنترل (۷۵ نفر)	

جدول شماره ۱۲ : بررسی مقایسه فراوانی نمونه ها بر حسب جواب تست آنتی ژن مدفوع در دو

گروه مورد مطالعه

P vlue	مثبت	منفی	متغیر
			گروه
0.021	9(11.8%)	67(88.2%)	گروه دریافت کننده دارچین
	20 (26.7)	55 (73.3)	گروه شاهد

نتایج جدول بالا که در رابطه با مقایسه تست آنتی ژن می باشد، نشان داد اضافه کردن پودر دارچین با

دوز ۴۰۰ میلیگرم دوبار در روز به درمان استاندارد، میزان منفی شدن تست آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتر

پیلوری را از ۷۳/۳ درصد به ۸۸/۲ درصد رساند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار میباشد ($P=0.021$)

نسبت شانس بهبود در دو گروه (OR) معادل ۲/۷۰۷ با حدود اطمینان ۱/۱۴۱ تا ۶/۴۲۱ محاسبه گردید.

فصل پنجم

نتیجه گیری

استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری ها قرن ها سابقه دارد. امروزه با اینکه بخش عظیمی از داروهای مصرفی، شیمیایی هستند اما تخمین زده می شود که دست کم یک سوم کلیه فرآورده های دارویی یا منشا گیاهی دارند یا پس از استخراج از گیاه، تغییر شکل یافته اند. (۱۵و۱۴) استفاده از گیاهان دارویی به صورت تنها و یا با ترکیب دارویی باعث کاهش عوارض ناشی از داروهای شیمیایی خواهد شد. (۱۷و۱۸) اسانس دارچین توسط محققین زیادی به عنوان منبع مناسب از ترکیبات ضد قارچی و باکتریایی شناخته شده است. (۲۰و۱۹) Bullerman و همکاران گزارش نمودند که دارچین حاوی سینامالدهید به عنوان ترکیب اصلی می باشد که 65-75% اسانس را تشکیل می دهد و این ترکیب مسئول اثر آنتی باکتریایی می باشد. (۲۱) پاره ای دیگر از مطالعات نشان داده اند اسانس دارچین که در میان فعال ترین اسانس ها قرار دارد حاوی مقادیر بالایی از سینامالدهید و اوجنول می باشد. (۲۲)

جهت درمان مشکلات گوارشی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری از درمان های رایجی که شامل ترکیب آنتی اسید همراه با آنتی بیوتیک ها می باشد استفاده می گردد. از عوارض درمان، عوارض ناشی از دارو ها، عود مجدد بیماری و عدم درمان در بعضی از بیماران می باشد. جهت کاهش عوارض ناشی از داروهای شیمیایی و افزایش موفقیت درمان از گیاهان دارویی به همراه داروهای رایج و یا به تنهایی استفاده می گردد.

در این مطالعه ما درمان سه دارویی آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و امپرازول به همراه دارچین را استفاده کردیم.

بالاترین میزان عوارض بعد از درمان در هر دو گروه با هم مشابه بود و اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده نشد هرچند که فراوانی عوارض در گروه دارچین کمتر از گروه کنترل بود و بیشترین فراوانی مربوط به درد اپی گاستر در هر دو گروه بود که این تعداد در گروه دارچین (13%) ۱۰ و در گروه کنترل (16/88%) ۱۳ بود. همچنین فراوانی اسهال در گروه دارچین (6/50%) ۵ و در گروه کنترل (9%) ۷ بود. اکثر مطالعاتی که در رابطه با دارچین و هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفته است در محیط کشت آزمایشگاهی بوده ولی در مطالعه Nir و همکارانش نشان داده شد که دارچین دارای عوارض بعد از درمان نسبت به گروه کنترل نبود (۲۳).

جواب تست آنتی ژن مدفوعی در گروه دریافت کننده دارچین در ۶۷ درصد موارد منفی و در ۹ درصد منفی بود در حالیکه در گروه درمان در ۵۵ درصد منفی و در ۲۰ درصد نمونه ها مثبت بود.

در مطالعه حاضر بررسی دقیق مقاومت هلیکوباکتر به تک تک آنتی بیوتیک ها مقدور نشد ولی مطالعات انجام یافته نشان داده اند که در طول دوره اول درمان هلیکوباکتر پیلوری، شکست درمان به طور میانگین در

12- 5% موارد دیده می شود. یکی از دلایل مهم این امر، ایجاد مقاومت سریع این باکتری در برابر آنتی بیوتیکهای مصرفی می باشد بطوریکه در مطالعه محمدی و همکاران مقاومت نسبت به کلاریترومایسین 17% گزارش شده است. (۲۴) همچنین، نتایج مطالعات Rafeey از درصد بالای مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آموکسی سیلین 59% خبر میدهد. (۲۵) در مطالعه نقش ور و همکاران که در شهرستان ساری انجام شد، مقاومت به مترونیدازول 38% گزارش شده است که این درصد حاکی از افزایش شدید میزان مقاومت به مترونیدازول در این ناحیه از کشور است. (۲۶)

در مطالعه اسلامی نشان داده شد که حساسیت هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به دیس پپسی به اسانس دارچین مشابه آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین و مترونیدازول بوده و این سه بر روی هلیکوباکتر پیلوری دارای اثر بیشتری نسبت به آنتی بیو تیک های کلاریترومایسین و تتراسایکلین میباشند. (۲۷)

شفقی اصل و همکاران در سال 84 در دانشگاه محقق اردبیلی اثر گیاه دارچین و زرد چوبه را علیه هلیکوباکتر پیلوری در شرایط آزمایشگاه مورد بررسی قرار دادند و نتایج این مطالعه بیانگر اثر ضد باکتریایی هر دو گیاه دارچین و زردچوبه بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بود که در این میان، خاصیت ضدباکتریایی عصاره آبی زردچوبه بر روی هلیکوباکتر پیلوری قابل توجه می باشد. (۲۸) البته به نظر میرسد اگر از تعداد نمونه بیشتری استفاده می شد نتایج وسیعتری در اختیار قرار می گرفت. شیرازی و همکاران در دانشکده بهداشت دانشگاه تهران اثر 10 گیاه دارویی را ضد هلیکوباکتر پیلوری بررسی کردند که در این آزمایش مشخص گردید تمامی سویه های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده به جنتامایسین ، تتراسایکلین و سیپروفلوکساسین حساس بودند در حالی که به ترتیب 70 و 72 درصد سویه ها به اریترومایسین و آموکسی سیلین حساسیت نشان دادند. (۲۹) رنجبران و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی همدان در سال 83 اثر ضد باکتریایی 4 عصاره گیاهی دارچین، زیره سیاه، رازیانه و شوید را بر روی هلیکوباکتر پیلوری مورد بررسی قرار دادند که نتایج این آزمایش حاکی از آن از 14 سویه هلیکوباکتر پیلوری، 14 مورد (100%) به عصاره شوید، 11 مورد (78/6%) به عصاره زیره سیاه، 9 مورد 63/3% به عصاره رازیانه و 6 مورد (49/9%) به عصاره دارچین حساسیت نشان دادند. همچنین در تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی، 14 مورد (100%) به آموکسی سیلین مقاوم و 14 مورد (100%) به تتراسایکلین و سیپروفلوکساسین حساس بودند. بطور کلی این مطالعه نشان داد که هر 4 عصاره گیاهی دارای اثر ضد باکتریایی روی هلیکوباکتر پیلوری هستند و در مقایسه تاثیر 4 عصاره مشخص شد که شوید و رازیانه بیشترین تاثیر ممانعت کنندگی را روی هلیکوباکتر پیلوری دارند (۸).

در مطالعه حاضر دارچین باعث اثرات درمانی قابل توجهی در بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری بود بطوریکه تعداد موارد منفی آنتی ژن مدفوعی نسبت به گروه درمان دارای میزان بالاتری بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود.

همچنین از نظر تأثیر احتمالی متغیرهای زمینه‌ای بر جواب تست آنتی ژن مدفوع، مطالعات قبلی مؤید پاسخ قویتر درمانی در افراد جوانتر بوده بطوریکه در مطالعه Perri در سال ۲۰۰۱ که در کشور ایتالیا انجام شد سن بالا به عنوان یک ریسک فاکتور برای شکست درمان در این عفونت شناخته شده است (۳۰) و در مطالعه ما نیز نتایج نشان داد که فراوانی موارد مثبت تست در سن بالاتر بیشتر بود و دارای اختلاف معنی داری بود در عین حال در همین مطالعه کشیدن سیگار هم در نتیجه درمان مؤثر بوده و در مطالعه ما هم میزان بهبود در افراد سیگاری کمتر حاصل گردید و کشیدن سیگار از علل مداخله گر در پاسخ به درمان بود ولی از نظر آماری این تفاوت در سطح ۵ درصد معنی دار نبوده ($P=0.084$). همچنین در مطالعه M Constanza Camargo نشان داده شد که استعمال سیگار باعث شکست درمان عفونت هلیکوباکتر خواهد شد و ترک سیگار به درمان این بیماری کمک خواهد کرد. مکانیسم ارتباط سیگار با شکست درمان ناشناخته می باشد ولی گفته شده که به دلیل صدمه به مخاط معده و کاهش جریان خون و در نتیجه نرسیدن آنتی بیوتیک به این ناحیه باعث اختلال در درمان می شود (۳۱).

در مطالعه Marcuz Silva هیچ ارتباطی بین جنس، مصرف سیگار و استعمال دخانیات و شکست درمان هلیکوباکتر وجود نداشت ولی در بیماران مسن تر درمان بیماری به صورت معنی داری با شکست مواجه می گردید که هم راستا با مطالعه ما بود (۳۲).

نتیجه گیری:

یافته های این مطالعه حاکی از آن است که مصرف دارچین با دوز ۴۰۰ میلیگرم دوبار در روز می تواند باعث افزایش پاسخ درمانی قابل قبول در عفونت هلیکوباکتر پیلوری شود. توصیه به مصرف دارچین می تواند در کنار تجویز آنتی بیوتیک به کاهش التهاب و ریشه کنی بیشتر این باکتری کمک کند.

منابع

- 1- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390):1311-5.
- 2- Makobongo MO, Gilbreath JJ, Merrell DS. Nontraditional therapies to treat *Helicobacter pylori* infection. *Journal of microbiology* 2014; 52(4):259-72.
- 3- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews* 2006; 19(3):449-90.
- 4- Mahan KL, Escott- Stump S. Krause's food, nutrition & diet therapy. 11th ed. United States of America: Saunders. 2004.p.692-3.
- 5- Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboudi B, Haghighat M, Hayati M, et al. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in children (souoth of Iran). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2006; 54 (22): 259-61.
- 6- Mahram M, Ahmadi F. Seroprevalence of *helicobacter pylori* infection among 7– 9 year old children in Zanjan. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2006; 5 (2): 297-301.
- 7- Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol*. 2004;57(1):37-42.
- 8- *pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Annals of internal medicine* 2002; 136(1):13-24.
- 9- Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013; 145(1):121-8 e1.
- 10- Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol* 2015; 50(6):638-44.
- 11- Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Ozsahin K, Cosar AM, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World journal of gastroenterology : WJG* 2004; 10(5):668-71.
- 12- Jones KR, Cha JH, Merrell DS. Who's Winning the War? Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. *Current drug therapy* 2008; 3(3):190-203.
- 13- Kumar ESS JM. Taxonomic status of *cinnamomum alexei* (Lauraceae). *journal of scientific research* 2014; 6(2):2.
- 14- Ranjbaran p and etal. 4 antibacterial effect of cinnamon extract, caraway, fennel and dill on *Helicobacter pylori* by disk diffusion method and flow cytometry. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2008; 11(3): 47-52.
- 15- Bergonzelli GE, Donnicola D, Porta N, Cortesy-Theulaz IE. Essential oils as components of a diet-based approach to management of *Helicobacter* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003; 47(10): 3240-6.
- 16- Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Grande R, Cannatelli MA, et al. Antibacterial effect of plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Phytotherapy research : PTR* 2005; 19(3):198-202.
- 17- Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytotherapy research : PTR* 2010; 24(5):649-56.
- 18- Tabak M, Armon R, Potasman I, Neeman I. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* by extracts of thyme. *The Journal of applied bacteriology* 1996; 80(6):667-72.
- 19- Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L. F., Bresee, J. S., Shapiro, C., Griffin, P. M. and Tauxe, R. V. Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infect* 1999; 5(12): 607-625.

- 20- Meng, J.H., Zhao, S.H., Doyle, M.P. and Joseph, S.W. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* O157: H7 and O157: NM isolated from animals, food, and humans. *Journal of Food Protection* 1998; 61: 1511 - 1514.
- 21- Brown LM. *H. pylori*: epidemiology and routes of transmission. *epidemiol Rev* 2000; 22:283-97.
- 22- Ojagh S. M, Rezaei M, Razavi S. H, Hosseini, S. Investigation of antibacterial activity cinnamon bark essential oil (*Cinnamomum zeylanicum*) in vitro antibacterial activity against five food spoilage bacteria. *JFST* 2012; 35 (76): 34-39.
- 23- Shan, B., Cai, Y. Brooks, J. D. and Corke, H. Antibacterial properties and major bioactive components of cinnamon stick (*Cinnamomum burmannii*): activity against foodborne pathogenic bacteria. *J. Agric. Food Chem* 2007; 55 (14): 5484 – 5490.
- 24- Nir Y, Potasman I, Stermer E, Tabak M, Neeman I. Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000; 5(2):94-7.
- 25- Mohammadi M, Dotound D. Clarithromycin resistance in Iranian *Helicobacter pylori* strains before introduction of clarithromycin, *Helicobacter* 2000; 8(1): 80-85
- 26- Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *Arch Iranian Med* 2007; 13(3): 291-5.[Persian]
- 27- Naghshvar F, Fakheri HT, Torabizadeh Zh, Emadian O, Maleki E, Zare A. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from patients admitted to Imam Hospital, Sari, Iran, 2002-2003. *J Mazand Univ Med Sci* 2004; 15(1): 99-104. [Persian]
- 28- Eslami G, Fallah F, Taheri S, Navidinia M, Dabiri H, Dadashi M et al . Evaluation of antibacterial effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori* isolated from dyspeptic patients. *Research in Medicine* 2013; 37 (2) :85-89
- 29- Shafaghi Asl S.K , Nourizadeh E., Ghasemi Garimi K. Comparison of the Effect of Water and Ethanol Extracts of Tumeric and Cinnamon on the In-vitro Growth of *Helicobacter Pylori*. *Journal of Sabzevar School of Medical Sciences* 2005; 12(3): ۱۷-۲۱
- 30- Hasan Shirazi M and etale. Frequency of *sabA* Gene in *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Patients in Tehran, Iran .*Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013 September; 15(9): 767-70.
- 31- Perri F, Qasim A, Marras L, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8 Suppl 1:53-60.
- 32- M Constanza Camargo. Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007 Dec; 37(4): 238–245.
- 33- Fernando Marcuz Silva and etale. FACTORS AFFECTING HELICOBACTER PYLORI ERADICATION USING A SEVEN-DAY TRIPLE THERAPY WITH A PROTON PUMP INHIBITOR, TINIDAZOLE AND CLARITHROMYCIN, IN BRAZILIAN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER. *REV. HOSP. CLÍN. FAC. MED. S. PAULO* 2001; 56(1):11-16.

Effect Efficacy of cinnamon in the treatment of Helicobacter pylori

Abstract

Background and Purpose: Treatment of H.pylori infection, triple or quadruple that is has? some side effects. In this method, the Helicobacter pylori easily become resistant to antibiotics. Add? cinnamon with the aim of reducing the effects of chemical treatments done?. This study was conducted to determine the effects of cinnamon on Helicobacter pylori infection.

Materials and methods : This study is a double blind randomized clinical trial of 154 152 eligible patients with H. pylori infection have been confirmed by endoscopy were under triple therapy against Helicobacter pylori. The samples were divided randomly into two groups. The first group clarithromycin 500 mg twice daily + amoxicillin + omeprazole 20 mg twice daily and twice daily 1gr as the basis of treatment in both groups and was prescribed treatment for two weeks. In the treatment group of cinnamon powder for capsules 400 mg twice daily was added to the diet. The effectiveness of treatment for Helicobacter pylori stool antigen test performed 6 weeks after treatment were analyzed. Data analysis using Chi-square test and Fisher's exact test and t-test and was done by software package SPSS ver.13.

Results: Samples of both groups before the study of H. pylori infection were similar, and no significant difference was observed between them. Both groups for age, sex and blood group were not significantly different. The frequency of adverse affects caused by the treatment were similar and not significantly different. The results of stool antigen test in both groups had statistically significant difference.

Conclusion : The results of this study showed that daily intake of cinnamon along with antibiotics has significant effect on the reduction of h. pylori infection.